

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 164

**RESULTATS DE LA VACCINATION
ANTI-MENINGOCOCCIQUE
AU BRESIL.
(1974-1975)**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Mai 1977

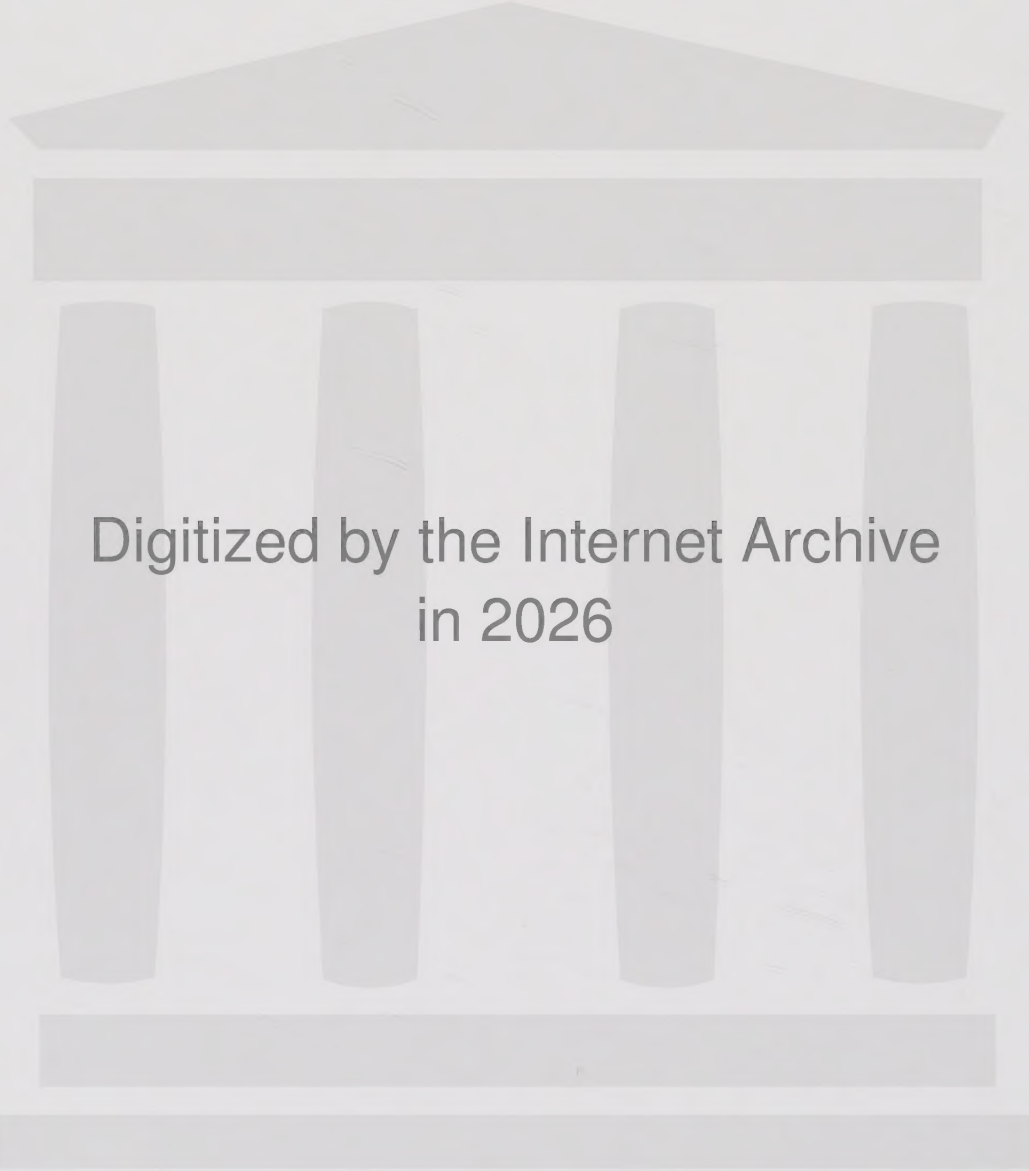
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

André-Philippe NATHAN

né le 1^{er} Octobre 1948

à ALGER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0003

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N°

**RESULTATS DE LA VACCINATION
ANTI-MENINGOCOCCIQUE
AU BRESIL.
(1974-1975)**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 26 Mai 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

André-Philippe NATHAN

né le 1^{er} Octobre 1948

à ALGER

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

M. F. R. CHAISE-CLANCHU

Année 1977 - 78

RESULTATS DE LA VACCINATION
ANTI-MENINGOCOCCIQUE
AU BRESIL
(1974-1976)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

André-Philippe NATHAN

né le 17 Octobre 1945

à ALGER

– UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I –

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	
GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



“FRAPPER FORT ET VITE ”

Monsieur le Ministre de la Santé du Brésil
Paul MACHADO

Discours à l'Organisation Mondiale de la Santé
GENEVE, le 17 Octobre 1975

A la mémoire de ma grand-mère,

A mes parents,

A ma soeur Brigitte,

A Michèle et à ses parents,

A ma famille,

A mes amis,

en témoignage de mon affection.



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur P. MONNET

Il nous fait le grand honneur de présider notre thèse.

*Nous avons pu apprécier la grande valeur de son enseignement à la
Faculté.*

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.



A NOS JUGES :

Madame le Professeur AYMARD

Nous la remercions d'avoir bien voulu nous conseiller dans la réalisation de ce travail.

Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance.



Monsieur le Professeur SCHOTT,

Nous avons pu apprécier la rigueur de son jugement, la grande valeur de son enseignement au cours d'un semestre bénéfique passé dans son service.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.



Monsieur le Professeur SALLE,

Nous avons apprécié ses qualités d'enseignant et sa grande valeur humaine.

Nous l'assurons de notre gratitude et de notre respectueux dévouement.



A Monsieur le Docteur TRIAU
Institut Mérieux

Nous avons apprécié sa gentillesse et son sens des relations humaines.

*Pour l'aide et les conseils qu'il nous a prodigués au cours de ce travail,
qu'il nous soit permis de lui exprimer notre gratitude.*





MANCHETE

As autoridades sanitárias admitem que o surto epidêmico já chegou ao Rio e providenciam a vacinação em massa de toda a população

Um levantamento realizado no Rio de Janeiro, em 1977, pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) mostrou que a maioria das crianças de 1 a 4 anos de idade não foram vacinadas contra a varicela, a doença causada pelo vírus da catapora. A vacinação em massa de toda a população é considerada a melhor forma de controle da doença.

A GUERRA A MENINGITE

Première page du "MANCHETE".
Journal brésilien.

PLAN DE LA THESE

INTRODUCTION : BRESIL — l'épidémie
— découverte du pays.

CHAPITRE I — ASPECTS ACTUELS DE LA MCS :

- I — Historique
- II — Le méningocoque
 - A. Apports actuels
 - B. Structure bactérienne
 - C. Etudes électrophorétiques et immuno-électrophorétiques.
- III — Les autres agents des MCS
- IV — Immuno diagnostic du méningocoque
- V — Données épidémiologiques
 - A. France
 - B. Europe
 - C. Etats-Unis - Amérique
 - D. Afrique
- VI — Aspects cliniques de la MCS et ses complications :
 - A. Méningite à méningocoque
 - B. Septicémie à méningocoque
 - C. Pronostic
- VII — Traitement :
 - A. 1) Sulfamides
 - 2) Antibiotiques
 - 3) Autres thérapeutiques
 - B. Schéma du traitement
- VIII — Prévention :
 - A. Prophylaxie sanitaire et médicale
 - B. Chimio prophylaxie et antibiothérapie
 - C. Immuno prophylaxie passive
 - D. Les vaccins antiméningocoques : Immuno prophylaxie active
 - E. Les inoculateurs sans aiguille : "Ped'o jets".



CHAPITRE II – LA CAMPAGNE DE VACCINATION AU BRESIL :

- l'épidémie
- le choix de la lutte : 1er rapport OMS du médecin général LAPEYSSONNIE.

I – La situation au BRESIL avant la vaccination :

- A. Avant 1974
- B. L'année 1974
- C. Fin 1974 - Début 1975.

II – La campagne de vaccination : “Frapper fort et vite”

Le programme de vaccination Dr MACHADO.

- A. Historique et chronologie des évènements
- B. Développement de la production industrielle du vaccin bivalent A et C à l'Institut MERIEUX
- C. Acheminement du vaccin et du solvant (problèmes logistiques) :
 - 1. Emmagasinerage du vaccin
 - 2. Reconditionnement du vaccin et son transport
 - 3. Les communications
 - 4. Injection du vaccin.
- D. Organisation de la campagne de vaccination générale
- E. Les différentes campagnes de vaccination.

CHAPITRE III – EFFICACITE ET RESULTATS DE LA VACCINATION.



INTRODUCTION

— L'épidémie :

Le BRESIL a connu ces dernières années une épidémie de méningite cérébro-spinale qui eût pu être catastrophique pour le pays. Le Ministre de la Santé du BRESIL, Paul MACHADO, dans une séance de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.), le 27 octobre 1975 à GENEVE, rappelait que l'augmentation progressive de la fréquence de la méningite méningococcique à SAO PAULO avait atteint un niveau alarmant dès avril 1974. L'allure des courbes n'incitait à aucun optimisme et le Ministre soulignait que : *“si à la fin de l'automne le nombre de cas demeurait aussi élevé, si la courbe de fréquence restait encore ascendante, les pronostics pour l'hiver seraient des plus sévères”*.

L'histoire de l'épidémie de la méningite au BRESIL révèle une augmentation des cas pendant l'hiver et au début du printemps. L'isolement des malades à l'hôpital et leur parfaite surveillance jusqu'à la guérison, se révélaient capables de réduire la mortalité, mais n'avaient aucune influence sur l'évolution de l'épidémie en elle-même.

Avant de résumer les connaissances actuelles sur la méningite cérébro-spinale (Chapitre I) et sur l'épidémie au BRESIL (Chapitre II), il nous faut étudier sommairement ce pays.

En effet, le BRESIL présente des conditions extrêmement particulières, tant du point de vue géographique que démographique. La concentration de population dans la zone littorale atlantique, la dispersion de cette même population dans les territoires intérieurs, se reflétaient dans le développement même de l'épidémie au BRESIL.

— Le pays :

C'est en 1500 que PEDRO ALVARES CABRAL découvrit les rivages du BRESIL et en révéla l'existence au vieux continent européen. Le PORTUGAL, par le traité de TORDESILLAS, put occuper progressivement d'immenses espaces vides. La mise en culture de la canne à sucre s'effectua sur toute la côte atlantique. La découverte de gisements d'or, à la fin du XVIIe siècle, fit accélérer la colonisation et la poussée vers l'Ouest. La proclamation de l'Indépendance, en 1822, puis l'instauration d'un régime républicain en 1889, affectèrent peu ce processus qui se poursuit encore aujourd'hui en Amazonie.

Le BRESIL occupe la moitié de la superficie de l'Amérique latine et compte la moitié de la population de cette dernière. Pourtant, son revenu national n'est que le tiers de l'ensemble de l'Amérique

du Sud.

En superficie, le BRESIL représente 17 fois la surface de la FRANCE (8.511.000 km²) pour une population qui est le double de celle de l'hexagone : 104.500.000 habitants (source ONU Demo, 1974). Densité de population : 12 habitants au km². En FRANCE, cette dernière est de 96.

Le BRESIL est un géant au niveau de l'Amérique Latine. Il s'étend du 5^e degré de latitude Nord au 32^e degré de latitude Sud, ce qui correspond aux régions intertropicales.

a) Les principales régions du BRESIL :

1. *La façade atlantique* est la zone privilégiée du BRESIL avec ses deux grandes métropoles : RIO de JANEIRO et SAO PAULO. L'agriculture y est prospère. L'industrie s'est installée autour du "centre atlantique" (hydro-électricité et métallurgie).
2. *Les plateaux de l'intérieur* : ces régions couvertes de savanes sont vouées à devenir d'importantes zones d'élevage. Les possibilités minières sont aussi très importantes : fer (à Minas Gerais), bauxite, or, manganèse.

BRASILIA est la capitale administrative du pays. Elle concrétise la poussée vers l'Ouest et la mise en valeur du BRESIL au XX^e siècle.

3. *L'Amazonie* : c'est une vaste plaine de 3 500 000 km², couverte d'une forêt très dense et peu peuplée. Elle forme le Nord du pays. Le climat est chaud et humide. L'Amazonie est cependant un désert vert, s'étendant sur les alluvions du fleuve long de 5.800 km.

b) Les structures sociales :

Les inégalités sociales résultent de la répartition de la propriété foncière.

La population la plus défavorisée se trouve dans les régions rurales du Nord Est et de l'Amazonie : 56 % des agriculteurs ne possèdent pas de terre. Les campagnes et les bidonvilles des grands centres urbains : Favellas à RIO et Mocambo à RECIFE, ont le triste monopole de la misère. Dans ces derniers s'entassent les populations que refoulent l'exode rural et le sous-emploi croissant, dans des conditions d'hygiène précaire, ce qui facilite les épidémies.

Le revenu par habitant était inférieur en moyenne à 400 dollars, ce qui classait le BRESIL, en 1972, au 9^e rang des pays latino-américains. En 1975, selon les estimations de l'O.C.D.E. (ATLAS-SECO du Nouvel Observateur) le produit national brut était de 460 milliards de francs (FRANCE : 1.420) et le produit national brut par habitant de 4.400 francs (FRANCE : 27.000).

L'épidémie de méningite cérébro spinale, qui débuta en 1971, avec un maximum en 1974-75, avait pris des proportions socio-économiques considérables.



CHAPITRE I

ASPECTS ACTUELS DE LA MENINGITE CEREBRO SPINALE

I – Historique :

Ce sont les médecins militaires qui définirent, au commencement du XIX^e siècle, la méningite épidémique comme une entité morbide. WEICHSELBAUM, en 1887, au tout début de l'ère bactériologique, mit en évidence le méningocoque. Il fallut attendre 1890 pour connaître l'existence des méningites purulentes grâce à l'intervention de la ponction lombaire (QUINCKE).

Dès le début du XX^e siècle, apparurent les sérums anti-méningococciques selon la méthode sérothérapique de ROUX, YERSIN et BEHRING. La mortalité tomba, de ce fait, de 80 à 20 %. On décrit **alors** 4 sérotypes de méningocoques A, B, C, D ; chacun exige un sérum spécifique pour le traitement de la maladie qu'il provoque.

Les sulfamides, découverts avant la deuxième guerre mondiale, supplantent très rapidement les sérums thérapeutiques et réduisent la mortalité de la méningite cérébro-spinale à méningocoque à 10 %.

Les antibiotiques modernes ne les ont pas tout à fait détrônés. Les sulfamides sont encore utilisés dans la prévention et le traitement de la maladie.

C'est à LAPEYSSONNIE que revient le mérite d'avoir évoqué, dès 1960, l'apparition d'une sulfamido-résistance et d'antibio-résistance au méningocoque. Aussi demanda-t-il aux chercheurs de s'orienter vers l'étude du vaccin, seule arme de relais pour prévenir et enrayer les épidémies de méningite.

II – Le méningocoque :

A. Apports actuels :

Le germe appartient à la famille des "Neisseria". Ce sont des cocci gram négatifs habituellement groupés par deux (Diplocoque).

On distingue :

- a) Les Neisseria non cultivables sur gélose ordinaire mais sur gélose enrichie.
- b) Les Neisseria aisément cultivables sur milieux ordinaires et se développant bien de 20 à 37°C. Quatorze espèces sont connues parmi lesquelles N. catarrhalis.

Toutes ces *Neisseria* sont aérobies et oxydase positives.

Au sortir de l'organisme (écouvillonnage de gorge, P.L., hémocultures, lésions purpuriques, liquides synoviaux), on ne peut isoler le méningocoque que sur gélose enrichie par du sang, sérum, de l'ascite ou de l'hydrolysate de caséine et de l'amidon (milieu de MUELLER HINTON) à 37°. Le départ de la culture est favorisé par 10 % de Co₂. La culture se développe en 24 à 48 heures sous forme de petites colonies arrondies, lisses, translucides. Le germe est glucose positif, saccharose négatif, maltose positif, lévulose négatif.

B. La structure bactérienne :

C'est celle d'un bacille gram négatif sauf au niveau de la paroi bactérienne constituée d'une couche superficielle ondulée lamellaire et par une couche interne rigide. C'est de la couche superficielle que l'on extrait l'antigène vaccinant : polysides spécifiques du groupe, reconnaissables par agglutination ou par électrophorèse avec des sérums saturés. On reconnaît 4 types sérologiques principaux A, B, C, D et 5 autres X, Y, Z, W 135, 29 E.

L'endotoxine thermostable de la couche superficielle de la paroi est mise en évidence :

- par son pouvoir léthal chez le lapin ou la souris après I.V. ou I.P.
- par son pouvoir dermonécrotique après injection intra dermique dans la peau du lapin.
- par la gélification des lysats de *limulus polyphemus*.

Au sein d'un même séro groupe, les spécialistes recherchent maintenant des sérotypes *par la technique des bactéricidines*.

Ces derniers permettent de montrer qu'au sein même d'un séro groupe C, c'est le sérotype 2 sulfamido résistant qui est généralement responsable (USA) de la plupart des poussées endémiques (GOLD WINKLEHAKE et Coll.).

Les méningocoques de tous les séro groupes peuvent, en principe, être pathogènes, mais c'est incontestablement le méningocoque A qui est épidémiogène et accessoirement le C et le B.

C. Etude électrophorétique et immuno-électrophorétique des antigènes de Neisseria meningitidis (PROST & NICOLI) :

La technique immuno-électrophorétique met clairement en évidence la diversité des antigènes liés aux méningocoques.

Deux antigènes majeurs sont extraits simplement par une solution alcaline dont on a montré qu'elle disséquait la couche superficielle de la paroi du germe (CESARINI & Coll. - 1967).

L'un correspond au polyside spécifique du groupe tel qu'il a été isolé (GOTSCHLICH, LIU & ARTENSTEIN - 1969 — BIDEAU & Coll. - 1970).

Le polyside brut se fixe sur les hématies et est le support d'une réaction d'héماغglutination indirecte dans le séro diagnostic des méningocoques (VANDEKERKOVE & Coll. - 1968).

Il est distinct du lipopolysaccharide par sa structure chimique bien qu'il ne soit pas exclu que les deux molécules portent un motif antigénique voisin.

Le deuxième antigène majeur est un antigène protéique. Il a été retrouvé dans les 5 types sérologiques étudiés. L'importance éventuelle de cet antigène tient au fait qu'il a été mis en évidence dans la paroi du méningocoque.

III — Les autres agents des M.C.S. :

A côté du méningocoque, grand agent des méningites bactériennes, existent de nombreux autres responsables. (Etude des décès par méningite bactérienne au Royaume-Uni - 1973).

Le méningocoque (léthalité 6 %) tient la première place (843 cas/1760) à côté de l'hémophilus (340 cas/1760), du pneumocoque (260 cas/1760) (léthalité 22 %), du streptocoque (64 cas/1760) et colibacilles (81 cas/1760).

IV — Immuno-diagnostic du méningocoque :

Dès 1909, VINCENT & BELLOT avaient proposé de rechercher les antigènes spécifiques du méningocoque dans le LCR car ce dernier était rarement mis en évidence.

L'immuno-diagnostic de la MCS, par le **test de précipitation en tube**, était d'usage en 1930.

Cette méthode incertaine fut abandonnée après les travaux d'EDWARDS en 1971 sur l'**Immuno Electrophorèse à contre courant (CIE)** du LCR. Ils aboutirent à une méthode rapide (30 minutes) et très sensible pour révéler et identifier les antigènes solubles méningococciques spécifiques groupe A et C. En outre, la CIE, positive dans le sérum des malades (1,5 microg./ml à 4,5 microg. d'antigènes méningococciques), annonce une méningococcie fulminante ou gravement allergisante (100 % arthrite par exemple).

Plus récemment, SEVERIN proposa en 1972 un procédé de diagnostic faisant appel aux **particules de latex sensibilisées par les Immuns sérums**. Cette dernière méthode semble un peu moins sensible que la CIE pour déceler les antigènes méningococciques du LCR ou des sérums des malades (WHITTLE - 1974).

Le pronostic est meilleur pour les sujets dont le LCR n'est porteur d'aucun antigène méningococcique. Il existe un certain parallélisme entre le titre en antigènes LCR et le pronostic, sans que la corrélation soit statistiquement établie. L'antigène disparaît du LCR en deux ou trois jours après la mise en oeuvre du traitement efficace. La persistance de l'antigène méningococcique dans le LCR devrait inciter à modifier le traitement du malade (GREENWOOD — WHITTLE).

V — Données épidémiologiques :

Le méningocoque est un germe spécifique de l'homme. On le rencontre au niveau du rhinopharynx. La fragilité de ce microbe explique qu'il ne puisse rester longtemps vivant hors de son hôte habituel. C'est par le rhinopharynx que se contracte la méningite et ce sont les sécrétions rhinopharyngées qui propagent la maladie. La majorité des sujets ne fait qu'une banale rhinopharyngite latente, mais, de temps à autre, cette rhinopharyngite se complique d'une méningite suppurée ou d'une septicémie à méningocoque. Les prélèvements systématiques ont montré que 60 à 70 % des sujets en contact avec un méningitique sont porteurs de germes. Ainsi s'explique le caractère sporadique des manifestations sévères de l'infection méningococcique et le lien épidémiologique qui les unit. De temps à autre, éclatent de véritables épidémies.

Les facteurs qui déclenchent des affections méningococciques sévères restent assez mystérieux. Cependant, dans leur déterminisme, interviennent quelques facteurs indiscutables :

- facteur saisonnier : en FRANCE la fin de l'hiver
- mauvaises conditions d'hygiène et surpeuplement
- surmenage
- association à diverses viroses.

A. En FRANCE :

La MCS est une maladie à déclaration obligatoire (n°13). Les données officielles font ressortir que chaque année on dénombre de 500 à 1500 cas de MCS (la mortalité est d'environ 10 %). L'incidence reste faible, entre 1 et 3 pour 100 000 habitants. On note un relatif accroissement du sérogroupe A par rapport au sérogroupe B.

Le Ministère de la Santé Publique a, par la circulaire du 19 février 1970, organisé une enquête sur cette maladie. Par ailleurs, le Centre National de Référence pour le méningocoque a identifié en FRANCE en 1969 plusieurs souches de méningocoque A. Ce type de méningocoque habituel en AFRIQUE NOIRE s'est récemment implanté en AFRIQUE du NORD et dans certains pays du bassin méditerranéen (déplacements de population, immigration).

La diffusion des méningocoques de sérogroupe A, qui ont une tendance épidémiogène plus marquée que ceux du sérogroupe B, ainsi que l'apparition de souches sulfamido-résistantes isolées de plus en plus fréquemment, sont des facteurs d'inquiétude pour l'avenir.

B. En EUROPE :

1. *ITALIE* : on note une recrudescence en 1963 suivie de poussées épidémiques en 1968-1969-1970. L'hospitalisation de tous les cas de méningite à méningocoque est prévue.
2. *PAYS-BAS* : Après une poussée en 1963, une épidémie eût lieu en 1966.
3. *U.R.S.S.* : Après 1965, l'indice de morbidité s'est élevé régulièrement tandis qu'on assistait à une curieuse progression d'Ouest en Est de la maladie.
4. *SUISSE* : Après avoir connu une poussée de méningite à méningocoque en 1963, elle subit depuis 1968 une nouvelle recrudescence de cette maladie.
5. *GRECE* : A la suite d'une épidémie de méningite à méningocoque en 1968, elle a entrepris l'étude des sérogroupe circulants et de leur résistance aux antibactériens.
6. *BELGIQUE* : La fréquence accrue de la maladie se poursuit : c'est ainsi que de 30 à 50 cas entre 1959 et 1968, elle est passée à 131 cas en 1969 et que, depuis, la situation s'est encore aggravée.

En 1973, HEYNE étudia pour le Ministère de la Santé les infections méningococciques. Sur 418 cas considérés :

- *morbidité* : 4,28 pour 100 000 habitants dans la population.
- *âge* : - avant 5 ans : 68,2 % dont 90 % des décès
 - de 5 à 10 ans : 15,8 % (1 seul décès avant 6 mois)

On observe peu de cas dans les crèches : 2 cas dans une même crèche d'enfants âgés de 2 à 4 ans ; un peu plus dans les camps de jeunes (4 cas dans une même colonie). Le plus souvent les cas sont concentrés dans les mêmes familles.

- sur 418 cas : 368 ont guéri, 50 sont morts dont 40 en moins de 24 heures.
- la léthalité est d'environ 12 %.

En milieu scolaire, parmi les 3246 prélèvements du rhinopharynx effectués sur des enfants sains choisis dans l'entourage de malades, 265 souches de *N. meningitidis* furent isolées, soit un taux de fréquence de 7,7 % avec présence de la plupart des sérogroupes connus et dominance à 72 % du méningocoque B.

Dans les familles, le portage était de 26 %. En ce qui concerne le traitement, le séro groupe A est nettement sulfamidorésistant, plus que les autres méningocoques.

La poussée de 1969 à 1973 est actuellement en régression.

C. Aux ETATS-UNIS d'AMERIQUE : On observe 2000 à 3000 cas par an de MCS. Pour l'année épidémiologique 1969/70, le Center for Disease Control (C.D.C.) a reçu notification de 2475 cas de MCS, ce qui représente une incidence annuelle de 1,21 pour 100.000 habitants contre 1,43 en 1969 ; l'incidence moyenne pour les cinq années antérieures s'établissait à 1,46 pour 100.000. L'incidence mensuelle atteint son maximum vers la fin de l'hiver et au début du printemps.

La prépondérance des méningocoques du séro groupe C, observée pour la première fois en 1969, se maintient. Les isolats d'agents de cette catégorie représentent 60,7 % chez les civils et 9,5 % chez les militaires.

Le pourcentage des isolats de méningocoques sulfamido-résistants a continué d'augmenter, en raison surtout de la prédominance des souches de séro groupe C.

68 % des isolats reçus pendant l'année épidémiologique 1970 étaient résistants à la sulfadiazine à des concentrations égales ou supérieures à 1 mg %.

Le taux d'atteinte le plus élevé est observé chez les jeunes enfants. Les deux pics suivants constatés dans les groupes des 15 à 19 ans et 20 à 24 ans représentent une partie des cas survenus à l'armée.

Ces derniers sont en voie de disparition depuis la mise en oeuvre en octobre 1971 de la vaccination systématique au moment de l'incorporation.

L'immunoprophylaxie des recrues américaines se pratique avec le vaccin polysaccharidique du groupe C.

Le nombre de cas de MCS dans l'armée était de 334 en 1971 ; il tomba à 78 en 1972 et tend actuellement vers zéro.

La MCS est maintenant en pleine régression aux USA grâce à la vaccination (0,7 pour 100 000 habitants) avec prépondérance du séro groupe B, et augmentation du séro groupe Y.

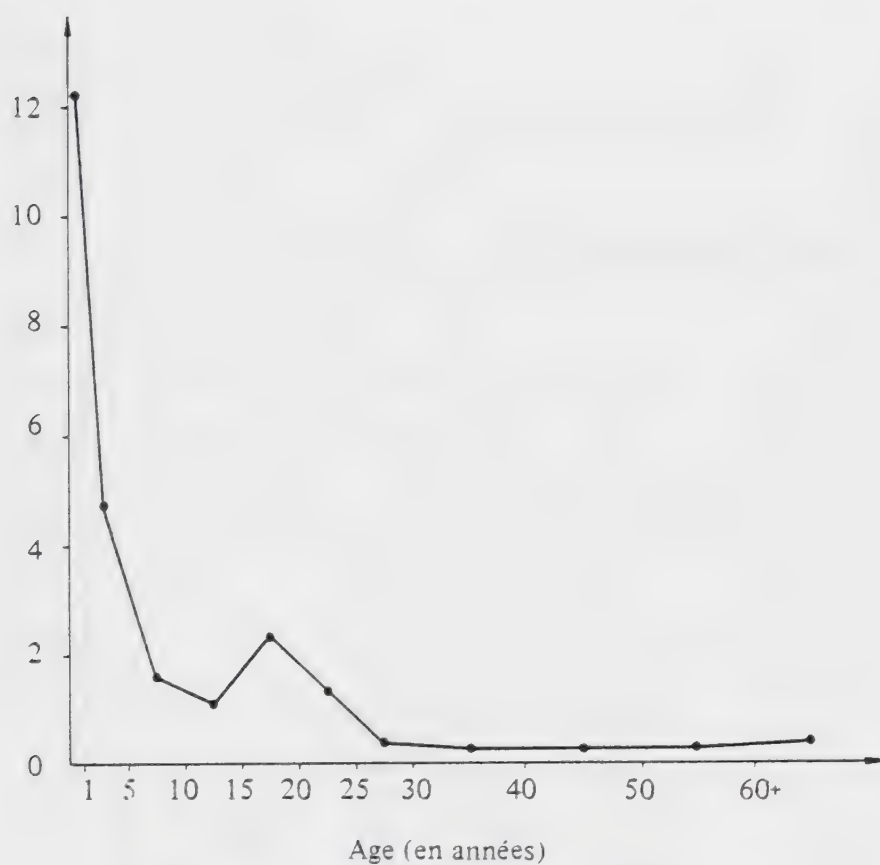
(Tableau 2 - tableau 3 - tableau 4).

Tableau 2



CAS D'INFECTIONS MENINGOCOCCIQUES ENREGISTRES
AUX ETATS UNIS DE 1920 A 1969

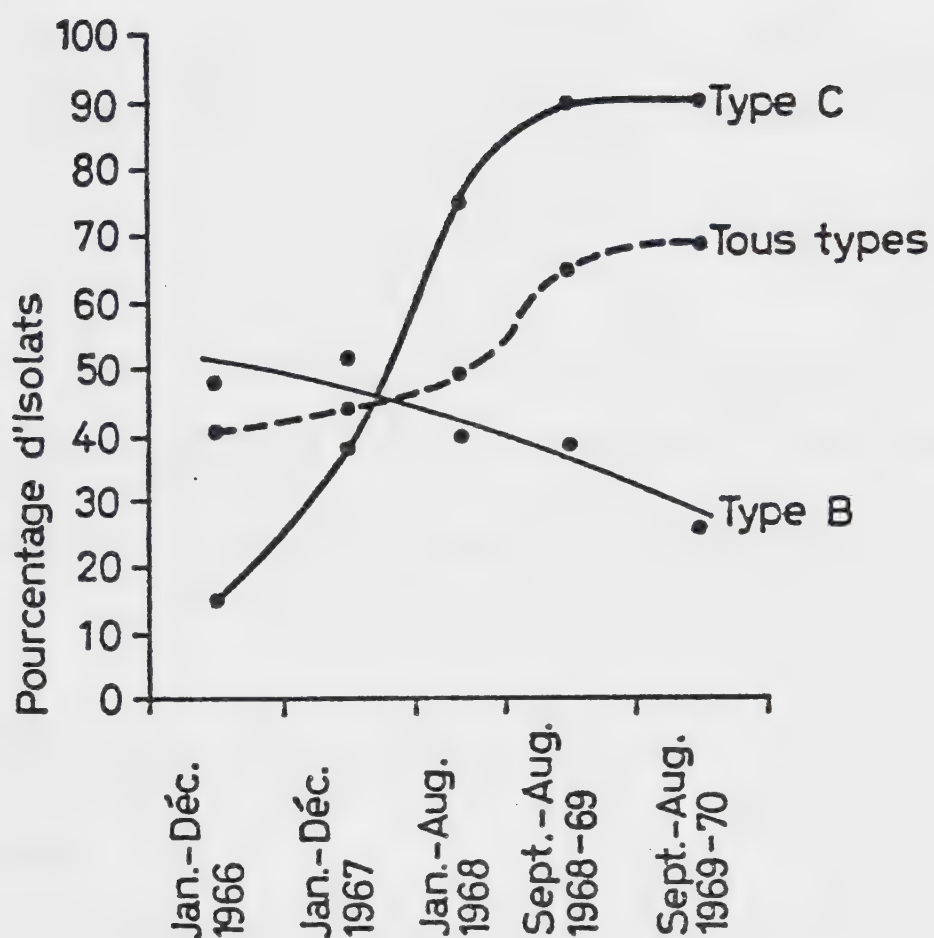
Tableau 3



Etude des âges de 2644 malades

AGE DES MALADES ATTEINTS DE MALADIE MENINGOCOCCIQUE
ETATS UNIS 1969

Tableau 4



RESISTANCE A LA SULFADIAZINE ($> 1,0$ mg %) DANS
 DES ISOLATS DE MENINGOCOQUES PRELEVES SUR DES MALADES
 PAR TYPE ET PAR ANNEE USA 1966 - 1970

D. En AFRIQUE :

– C'est à LAPEYSSONNIE que revient le mérite d'avoir décrit la "Ceinture de la Méningite en Afrique" (rapport du 5 mai 1969) dans la région sahélienne comprise entre le désert et la forêt. Dans cette zone, la situation était grave : plus 800 000 cas dont 150 000 décès depuis 1939 dans 15 pays totalisant 35 millions d'habitants. Dans cette zone où prédominait le méningocoque A, le C y est de plus en plus fréquemment rencontré. (carte 5).

– En AFRIQUE du NORD, signalons l'épidémie de FES en 1966-67 avec 2377 cas et 171 décès soit une mortalité de 7 %.

Les épidémies africaines surviennent de manière insidieuse et capricieuse. Il est impossible de prévoir où la maladie va frapper. Cependant, une certaine immunité collective fait que les régions atteintes une certaine année ne sont pratiquement jamais atteintes l'année ou les années suivantes (LE VIGUELLOUX). Le caractère saisonnier est manifeste.

– Dans les pays affiliés à l'OCGE (Organisation Commune contre les Grandes Epidémies), on constate de grandes pointes correspondant à des épidémies : 1962 - NIGER – 1969 - MALI – 1970 - NIGER – 1971 - HAUTE VOLTA.

L'incidence totale dans la population d'une région dépasse rarement 30 ‰.

Dans les pays de la "ceinture de la méningite", la cote d'alerte est atteinte à partir de 1 cas pour 1000 habitants (tableau n°5).

La léthalité est de 10 % jusqu'à 30 ans pour atteindre 33 % au-delà de 40 ans.

En ASIE :

La TURQUIE a connu une incidence élevée avec 3170 cas en 1973 et 3920 en 1974. Il en est de même de l'IRAK et de la MONGOLIE.

Les points chauds :

Outre le BRESIL, objet de cette étude, les pays actuels les plus menacés par la MCS sont la SCANDINAVIE, la MONGOLIE et la CHINE.

VI – Aspects cliniques de la MCS et ses complications :

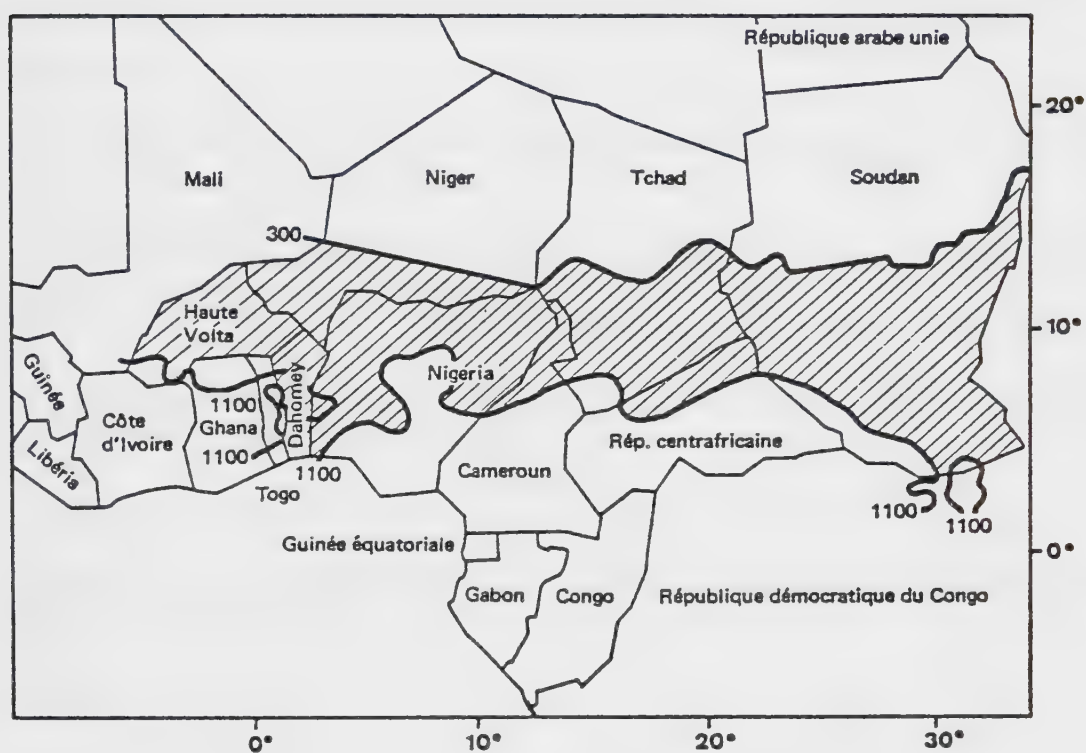
A. Méningite à méningocoque :

C'est la forme la plus fréquente des méningites purulentes.

1. Signes cliniques :

Parfois précédé d'une banale angine, le début est extrêmement brutal avec une fièvre à 39-40°, des céphalées, des nausées, des vomissements. L'examen du malade montre : une raideur de la nuque, une impossibilité d'obtenir l'extension complète de la jambe

Tableau 5



LA CEINTURE DE LA MENINGITE EN AFRIQUE

sur la cuisse quand le sujet est assis (signe de KERNIG), lors de la flexion passive de la nuque en avant, une flexion des muscles inférieurs ou signe de BRUDSINSKI.

On observe souvent une rémission trompeuse avec disparition transitoire de ces signes.

L'examen d'un malade peut montrer l'existence d'un herpès, de taches purpuriques, de douleurs articulaires. Associés à la notion d'épidémie, ces signes peuvent orienter le diagnostic.

La ponction lombaire ramène un LCR un peu trouble, "eau de riz". Il est hyper-albumineux et contient des polynucléaires altérés et des méningocoques.

Un traitement, entrepris sans retard, ramène la température à la normale en 5 jours avec disparition des céphalées et de la raideur. Le LCR, vite stérile, se normalise peu à peu.

2) *Formes graves :*

Dans 10 à 20 % des cas, la méningite se complique soit immédiatement, soit secondairement. Schématiquement, on observe quatre processus :

a) Atteinte encéphalitique avec coma et signes en foyer : hémiplégie, paralysies diverses, signes d'atteinte des centres neurovégétatifs.

L'évolution est, en général, mortelle malgré quelques cas de guérison spectaculaire.

b) Choc endotoxinique des formes purpuriques : il y a sidération générale de l'organisme, alors que la méningite n'est pas évidente.

c) Séquelles : paralysie des paires crâniennes lors d'un traitement tardif.

d) La MCS est particulièrement grave chez le nourrisson. Les symptômes sont trompeurs et le diagnostic peut être posé tardivement.

3) *Complications :*

- cloisonnement des cavités méningées
- pyocéphalie
- hypotension intracrânienne
- épanchement sous-dural séro-hématique du nourrisson
- hydrocéphalie évolutive
- nécroses profondes
- séquelles sensorielles : surdité
- arthrite
- myocardite et péricardite.

4) *Physiopathologie :*

L'atteinte méningée se fait par deux voies :

- soit à partir du cavum, par propagation directe le long des gaines du nerf olfactif, puis à travers la lame criblée de l'ethmoïde
- soit par voie lymphatique ou sanguine.

L'anatomopathologie montre une arachnoïdite suppurée.

B. Septicémie à méningocoque :

Son signe clinique est une fièvre irrégulière, capricieuse survenant par accès avec des intervalles d'apyrexie de plusieurs jours ; elle est souvent de type pseudo-palustre.

A l'examen, on note des éruptions de type érythème maculo-papuleux ou purpuriques très caractéristiques.

Le malade peut se plaindre d'arthralgie. On remarque une arthropathie avec rougeur et gonflement des articulations, lors des accès de fièvre, mais il n'y a pas de splénomégalie.

On peut reconnaître :

- une forme suraigue d'évolution foudroyante qui réalise le tableau clinique d'un purpura fulminans avec larges ecchymoses au niveau de la face et des membres, ainsi qu'un état de collapsus.
- le syndrome de FRIDERICHSEN et WATERHOUSE purpura accompagné d'hématomes surrénaliens,
- le purpura infectieux banal avec 2 ou 3 pétéchies avec ou sans vésicules.

C. Pronostic :

Ces éléments regroupés permettent d'envisager le pronostic : il est réservé lorsque l'on enregistre au moins trois des critères cliniques et biologiques ci-dessous (tableau 6) :

Tableau 6 :

Critères de gravité du pronostic de la MCS.

Selon STIEHM-DAMROSCH 1966	Selon NIKLASSON 1971
1 – purpura extensif apparu moins de 12 heures avant l'admission.	
2 – Collapsus cardio vasculaire	TA $\leq$ 10 adultes 7 enfants
3 – Absence de réactions méningées leucocytaires moins de 20 éléments par ml de LCR	moins de 100 éléments polynucléés par ml de LCR
4 – Leucocytose normale ou basse.	Leucocytose $<$ 15 000 par ml
5 – Vitesse sédimentation normale hypo-fibrinémie.	Plaquettes $<$ 100.000 par ml
6 –	Fièvre + de 40° C.

VII — Traitement :

1. *Sulfamides* :

Largement utilisés, ils diffusent très bien à travers la méninge malade. Employés par voie buccale ou parentérale, à dose suffisante, ils donnent d'excellents résultats.

Le plus employé est le SULTIRENE (R) (0,50 à 2,50 g) (une injection à renouveler trois jour plus tard).

2. *Antibiotiques* :

Ils sont très actifs in vitro mais moins in vivo, selon leur capacité à franchir la barrière méningée. On les utilise lors des septicémies : chloramphenicol (0,50 à 2,00 g) (tous les jours pendant quatre jours).

Toute injection intra-rachidienne d'antibiotiques ou de sulfamides est déconseillée.

Les méningocoques sont toujours sensibles aux effets de la Pénicilline G. On peut lui associer la sulfamidothérapie (solumédine R) aux doses de 4 à 6 g chez l'adulte et de 0,20 g par kg chez l'enfant. En cas d'allergie à la pénicilline, on conseille l'association chloramphénicol sulfamides.

3. *Autres thérapeutiques* :

On prescrit les solutés macromoléculaires et hydrocortisone à haute dose pour lutter contre le choc, et l'héparine devant tout stigmate de Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (C.I.V.D.) et de purpura nécrotique.

La surveillance doit être assurée dans les unités de soins intensifs.

D'après REY - DOINEAU (1972), la sulfamido-résistance in vitro du méningocoque devrait théoriquement inciter à l'abandon des sulfamides. Cependant, l'efficacité clinique reste encore appréciable.

Les principales complications sont de type encéphalitique précoce avec coma dépassé, atteinte des fonctions neuro-végétatives, ou des signes en foyer : hémiplégie, convulsions, états pseudo-tétaniques.

La résistance du germe causal à la thérapeutique se manifeste par des complications intercurrentes, des séquelles graves, voire des rechutes cliniques et biologiques.

Les chocs sont décrits par libération massive de la toxine du méningocoque.

(Tableau 7).

*Schéma de traitement de la MCS selon REY et DOINEAU
(Dakar 1972)*

I – HOPITAUX URBAINS	
CAS ENDEMO–SPORADIQUES	
1 – Tt d'attaque Fonction de l'âge – Patients âgés de 3 ans et plus : PENICILLINE G+ SULFAMIDES IV – Patients âgés de moins de 3 ans : AMPICILLINE IV ou IM ± inj. IR aminoside	2 – Tt d'entretien Fonction du germe trouvé Pneumo : PENI+ SULF. Méningo : CHLORAMPH. Hémophilus : CHLORAMPH.
EPIDEMIE	
CHLORAMPHENICOL IM ou ORAL ± SULFAMIDE-RETARD IM x 2 à défaut : PENICILLINE G IM + SULFAMIDE-RETARD IM x 2	
II – ZONE RURALE	
Dispensaires CAS ENDEMO–SPORADIQUES CHLORAMPH+ SULF. RET. ou PENI G+ SULF. RET.	“Brousse”
EPIDEMIE SULF-RETARD IM x 2 associé à Chloramph. ou Péni G d'emblée si f. grave secondairement si résistance ou aggravation	SULF-RETARD x 1 + Chloramph. ou Péni G si forme grave

Tableau 7

VIII — Prévention :

A. *Prophylaxie Sanitaire et Médicale de la MCS :*

— La législation prévoit *un isolement du malade 20 jours après la guérison clinique* sauf si deuxensemencements s'avèrent négatifs. Le malade traité n'est pas contagieux : la question de l'éviction scolaire n'est donc pas fondée et la fermeture des établissements est inutile. Au contraire, la présence des enfants à l'école permet une surveillance plus facile de ce groupe d'âge particulièrement menacé. Il est toutefois formellement contre-indiqué d'admettre des sujets "neufs" donc réceptifs dans une collectivité fermée où sont apparus des cas de MCS.

— Le méningocoque est un germe fragile, vivant très peu de temps en dehors de l'organisme humain. La désinfection des locaux et des objets est donc inutile. Le passage à l'état de malade fait suite au franchissement de la barrière rhinopharyngée par le méningocoque. Il est donc dangereux de traumatiser cette muqueuse par des produits antiseptiques plus ou moins irritants. Au moment des résultats des analyses de laboratoire, beaucoup de sujets porteurs lors du prélèvement ne le sont plus. Par contre, d'autres sujets dont les premiers prélèvements étaient négatifs sont devenus porteurs.

B. *Chimioprophylaxie et Antibiothérapie :*

Pour réaliser une réelle protection individuelle, il faut renouveler périodiquement l'administration de médicaments actifs, et ce, pendant toute la durée de l'épidémie. Quand la concentration du médicament devient faible ou nulle, l'individu n'est plus protégé et peut s'infecter au contact d'un porteur. Cette mesure de chimioprophylaxie est difficilement applicable à une collectivité pour des raisons médicales, socio-économiques et financières.

Le risque de sélection de mutants résistants aux sulfamides et au chloramphenicol est très sérieux. Si les pénicillines par voie orale sont de distribution et d'administration faciles, les pénicillines à action prolongée réclament l'intervention de personnel infirmier. Leur administration est donc difficile. Néanmoins, la pénicillinémie est rapide et durable ; elle n'est pas sans danger ainsi qu'en témoignent des accidents allergiques.

A qui doit-on les prescrire ?

- en période d'épidémie, à tout sujet présentant une rhinopharyngite ou une angine,
- à l'entourage d'un malade,
- aux collectivités fermées où un cas de MCS est apparu.

La solution de la prophylaxie de la MCS à méningocoque réside dans la réalisation artificielle d'une immunité individuelle et collective contre les méningocoques.

C. *Immunoprophylaxie passive :*

Classiquement on distingue l'immunoprophylaxie passive (sérothérapie) de l'immunoprophylaxie active (vaccin). Le vaccin antiméningococcique étant le sujet de cette étude, nous lui consacrerons le prochain chapitre.

La *sérothérapie* fut rapidement mise en oeuvre selon des méthodes pastoriennes, dès que l'agent spécifique des MCS fut mis en évidence par WEICHSELBAUM. On inoculait au

cheval des doses croissantes de suspensions microbiennes de plus en plus virulentes jusqu'à ce que l'on obtienne après saignée et rétraction du caillot un sérum prêt à l'emploi. Puis, des sérums polyvalents furent préparés. La technique d'introduction était celle décrite par DOPTER. Après ponction lombaire avec répétition des injections, on notait une amélioration des signes cliniques en 2 jours et le LCR s'éclaircissait en 5 jours. La mortalité de 60 à 80 % et 100 % chez les nourrissons, s'effondra à 30,9 % (FLEXNER) et 18,3 % (KOLLE & WASSERMAN).

En raison *des inconvénients et des dangers* qu'elle entraîne, cette thérapeutique ne pouvait être appliquée qu'avec circonspection : par des injections répétées, on risque des accidents anaphylactiques, une apparition de "méningites sériques" par l'introduction de protéines équine hétérogènes, de rechutes cliniques et biologiques. Cette méthode fut abandonnée en 1936 dès l'apparition des sulfamides. Les thérapeutiques antimicrobiennes ont supplanté la sérothérapie avec 90 % de guérison.

Depuis les échecs thérapeutiques antimicrobiens et la sulforésistance des sérogroupes, d'abord A, puis C aux USA en 1960, LAPEYSSONNIE, avait de nouveau envisagé l'emploi des immunoglobulines humaines antiméningococciques (séminaire international sur les vaccinations en AFRIQUE, Bamako - novembre 1974). L'importance des phénomènes toxiques avait entraîné FERRY, en 1932, à préparer un sérum humain. Depuis les recherches d'EDWARDS, nous savons que le déclenchement des phénomènes de toxémie, en particulier le purpura fulminans, est la conséquence d'une déficience immunitaire chez certains sujets.

Intérêt des Immunoglobulines lors des vaccinations (LAPEYSSONNIE) :

L'injection de 50 microgrammes de polyside A ou C déclenche chez l'homme adulte une montée d'anticorps. La rapidité d'établissement fait soupçonner une réaction de rappel sur un fond d'immunité latente qui lui donne sa spécificité. Les nourrissons, tenus pour vierges d'infection antérieure, présentent une faible réponse sérologique. Pour pallier à cette "inertie immunologique apparente", LAPEYSSONNIE préconisait l'emploi des immunoglobulines spécifiques chez les nourrissons de moins de six mois, réservant le vaccin polysidique aux enfants plus âgés.

D. La vaccination :

a. Immunité méningococcique :

L'immunité naturelle envers la MCS d'assez courte durée est provoquée par la présence du méningocoque ou de germes ayant des antigènes communs (*Escherichia Coli*).

Les preuves en sont : la rareté des récurrences de MCS chez un même sujet en AFRIQUE d'une année à l'autre, le cycle épidémique de la maladie en général de 145 semaines. L'épidémie du BRESIL est de très longue durée : 1971 à 1974 "une trop longue période d'armistice avec la méningite est un facteur qui rend possible l'éclosion de MCS" (LAPEYSSONNIE).

Il est possible de connaître le niveau immunitaire d'une population : DAVIS, en 1931, au SOUDAN, montre qu'un seul sérum sur les 8 connus agglutinait fortement la souche homologe et 5 autres souches ; HITCHENS & BRANHAM décrivent, en 1947, un test d'allergie cutanée TRIAU & MYNARD, en 1964, rapportèrent à l'OMS à GENEVE les résultats des titrages des anticorps neutralisants sur oeufs embryonnés ; SANBORN & VEDROS, en 1965, publient sur la fixation du complément, l'hémagglutination indirecte et la technique des anticorps fluorescents appliquées à l'épidémiologie des méningococcies. Chez les convalescents la poussée d'anticorps

fixant le complément s'effondre un mois après l'infection ; VANDEKERKOVE & Coll., en 1968, décrivent une réaction d'héماغglutination indirecte avec des hématies sensibilisées à l'aide de parois de méningocoques ; GREENBERG, en 1968, démontra que l'on pouvait utiliser la séroprotection des oeufs embryonnés pour le contrôle des vaccins ; ROBERTS, en 1970, montra que le titrage des opsonines (1/20 à 1/320) persiste au moins 14 mois après la vaccination faite avec des polysaccharides ; GOTSCHLICH, REY, TRIAU, SPARKS proposent un dosage des protéines anticorps naturelles ou post vaccinales par la technique de FARR modifiée. L'antigène polysaccharidique, utilisé pour le titrage, est marqué à l'iode 125.

ACTUELLEMENT : Les plus utilisées sont les techniques de VANDEKERKOVE & GOTSCHLICH pour mesurer l'immunité antiméningococcique.

b. Les vaccins antiméningococciques anciens :

Dès 1907, DAVIS fit des essais sur l'homme à l'aide d'une culture chauffée à 60°. D'autres essais furent effectués au SOUDAN, en 1915, par CHALMERS & O'FAREL et en OUGANDA par DAVIS. Les résultats étaient ininterprétables.

En 1931, RIDING & CORKILL vaccinèrent plus de 10.000 personnes dans la région de KHARTHOUM à l'aide d'un vaccin à 9 souches, concentré à 2 milliards par dose. Son efficacité se révéla nulle.

En 1934, NEUJEAN vaccina, au CONGO BELGE, à l'aide d'un vaccin à 25 souches de sérotype A — 600 millions de germes tués par dose vaccinale — 45.000 personnes avec des résultats intéressants. L'immunité supposée était de 6 mois.

L'INSTITUT PASTEUR propose un vaccin qui est utilisé en AOF et AEF, mais la vaccination se fait en fin d'épidémie.

En 1941, BLANCHARD remporte un beau succès au TCHAD avec une préparation de SALEUN & CECCALDI. Le vaccin contient 5 milliards de germes tués en 30 minutes à 60°. Il réduit la morbidité de 20-40°/oo à 2°/oo chez les vaccinés en AEF, mais d'autres campagnes eurent lieu sans grand succès. Dans son étude sur la méningite cérébro-spinale en AFRIQUE (OMS 1963), LAPEYSSONNIE rapporte que, lors des trois premières campagnes de vaccination, il n'avait été observé aucun accident, ni incident sérieux à l'injection. Tout au plus, une légère réaction s'estompant en 24 heures. L'immunité est de courte durée, ne dépassant pas 6 mois. L'efficacité de la vaccination est unanimement mise en doute.

Ensuite, pendant une vingtaine d'années, le problème de la vaccination fut complètement délaissé. Ce fut l'ère de la sulfamido-prévention, bientôt suivie par une période de sulfamido-résistance relative qui inquiéta LAPEYSSONNIE. Ce dernier relança le problème du vaccin et l'OMS (Dr CVJETANOVIC) y intéressa de nombreux chercheurs ainsi que le Centre MURAZ à BOBO DIOULASSO. Un Centre International de Référence pour l'Etude du Méningocoque fut créé à MARSEILLE.

c. Les vaccins récents :

Trois équipes étudièrent la question :

— L'équipe canadienne de GREENBERG (OTTAWA) utilise 3 couches de *Neisseria meningitidis* A.

GREENBERG & COOPER préparent des formes L à l'aide du glycolle qui se lysent (antigène somatique) en présence de merthiolate.

– L'Institut MERIEUX : le premier type de vaccin date de 1963 ; il comportait 24 souches de méningocoques type A ayant subi 2 à 4 passages sur oeufs embryonnés. Après centrifugation, on recueillait le culot microbien, puis on chauffait modérément pour tuer les germes.

Ce vaccin montra, au point de vue sérologique, une activité satisfaisante par rapport à un placebo et au vaccin de GREENBERG.

– L'équipe américaine de GOTSCHLICH du Rockefeller Institut et Dr ARTENSTEIN (Walter Reed Army Institut of Research) : la MCS est un problème de recherche militaire. Outre les 3000 cas de MCS par an dans la population civile, on dénombre 200 à 500 cas chez les militaires. C'est le séro groupe C qui est le plus étudié du fait de son incidence aux USA.

Une collaboration entre l'OMS et l'Institut MERIEUX put s'effectuer à partir de la nomination de GOTSCHLICH au Rockefeller Institut en 1969.

Il eut l'idée d'extraire le matériel antigénique grâce à un détergent, le CETAVLON (R), d'où le nom donné par la presse de "vaccin à la lessive". Les polysaccharides de haut poids moléculaire sont incapables d'induire une production d'anticorps chez les animaux de laboratoire, sauf chez l'homme.

Les caractères de la vaccination anti-méningococcique :

- 1) l'homme est fréquemment en contact avec le méningocoque ; il acquiert une immunité de base.
- 2) on connaît de grands groupes de méningocoques avec des sous-groupes probables.
- 3) les vaccins purifiés ont supplanté les vaccins à germes entiers.
- 4) l'immunité induite est relativement courte et la vaccination devrait être renouvelée tous les 3 ou 5 ans.
- 5) les contrôles sur animaux ne fournissent pas de renseignements sur l'immunité provoquée.
- 6) l'immunité locale (oropharynx) semble aussi importante que l'immunité générale (anticorps circulants). Il y a réduction du nombre de porteurs.

Nous n'entrerons pas dans l'étude détaillée de *l'aspect des polysaccharides méningococciques* ou des *données récentes*. Néanmoins, les figures 8 et 9 nous donnent l'aspect de la *structure* de la molécule et la figure 10, les différentes étapes de la *purification*.

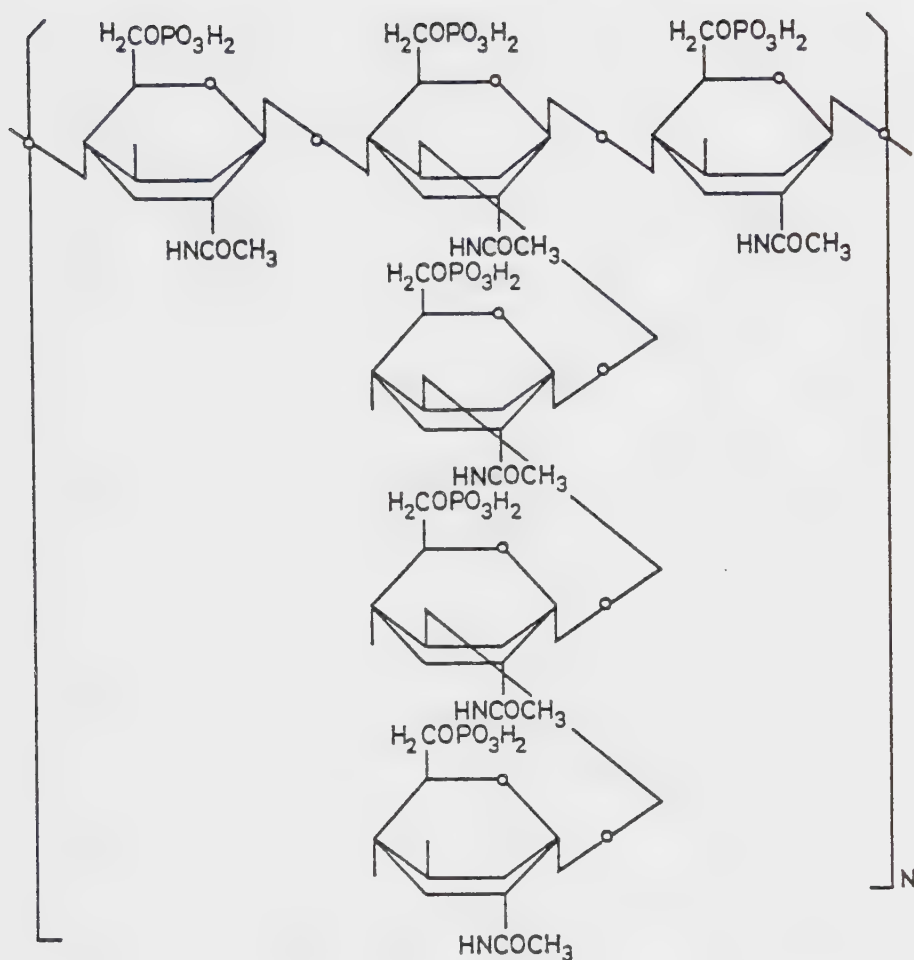
Il s'agit d'un polyoside N Acetyl Glucosamine 6 phosphate à structure hautement ramifiée de poids moléculaire 133.000 daltons.

Les données récentes montrent que par le taux de calcium et du groupement O-Acetyl on peut donner un poids moléculaire du résidu monomérique 335,1 pour le polysaccharide A et 334,4 pour le C.

Par le dosage des groupements réducteurs, on a pu obtenir le nombre de monomères constitutifs. Le poids moléculaire de la chaîne unique est de 31.160 pour A et 47.820 pour C. D'autre part le schéma d'une structure polycatenaire semble s'imposer.

L'étude aux rayons X fait apparaître un réel spectre de diffraction, phénomène exceptionnel

Figure 8 :



ELEMENT STRUCTURAL DU POLYOSIDE A. STRUCTURE PROPOSEE
 POUR UN POLYMER DE POIDS MOLECULAIRE MOYEN 133 000
 ($n = 80$)

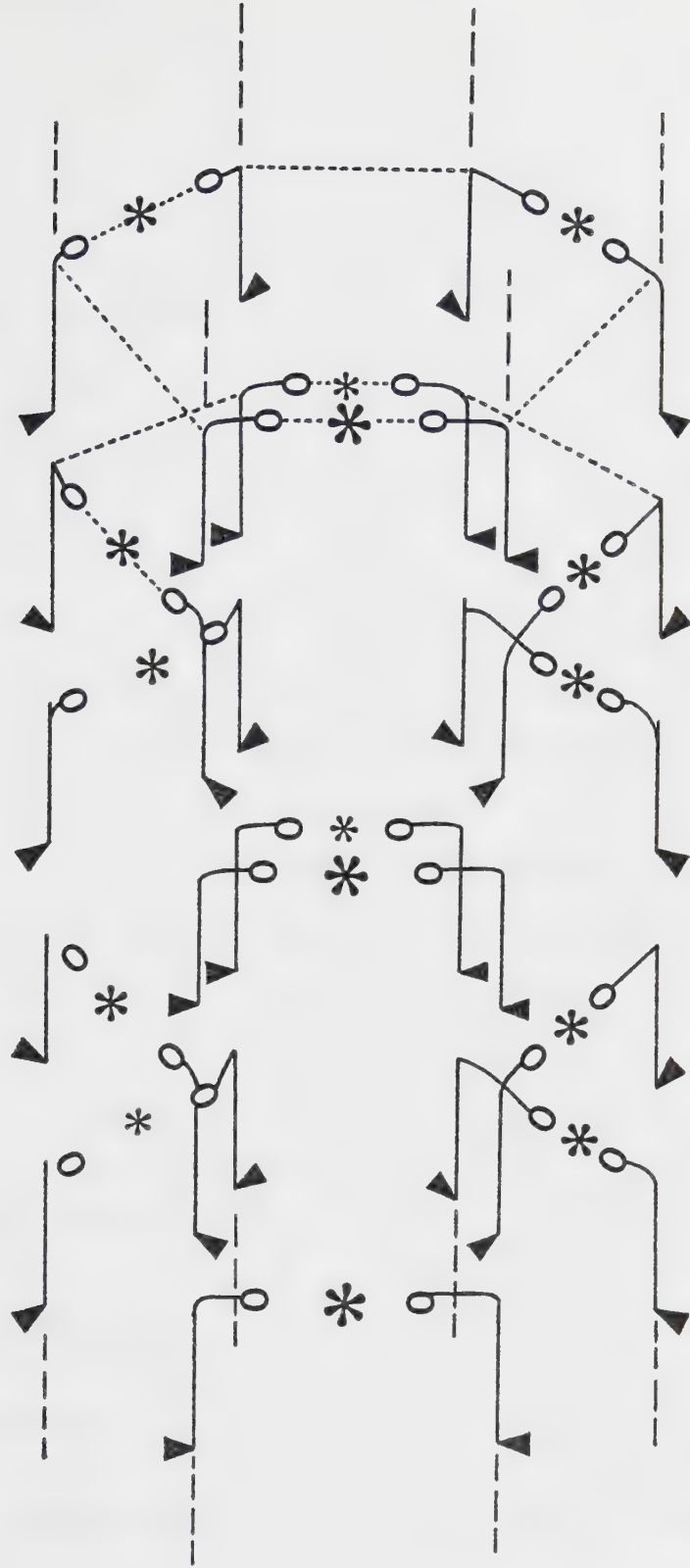
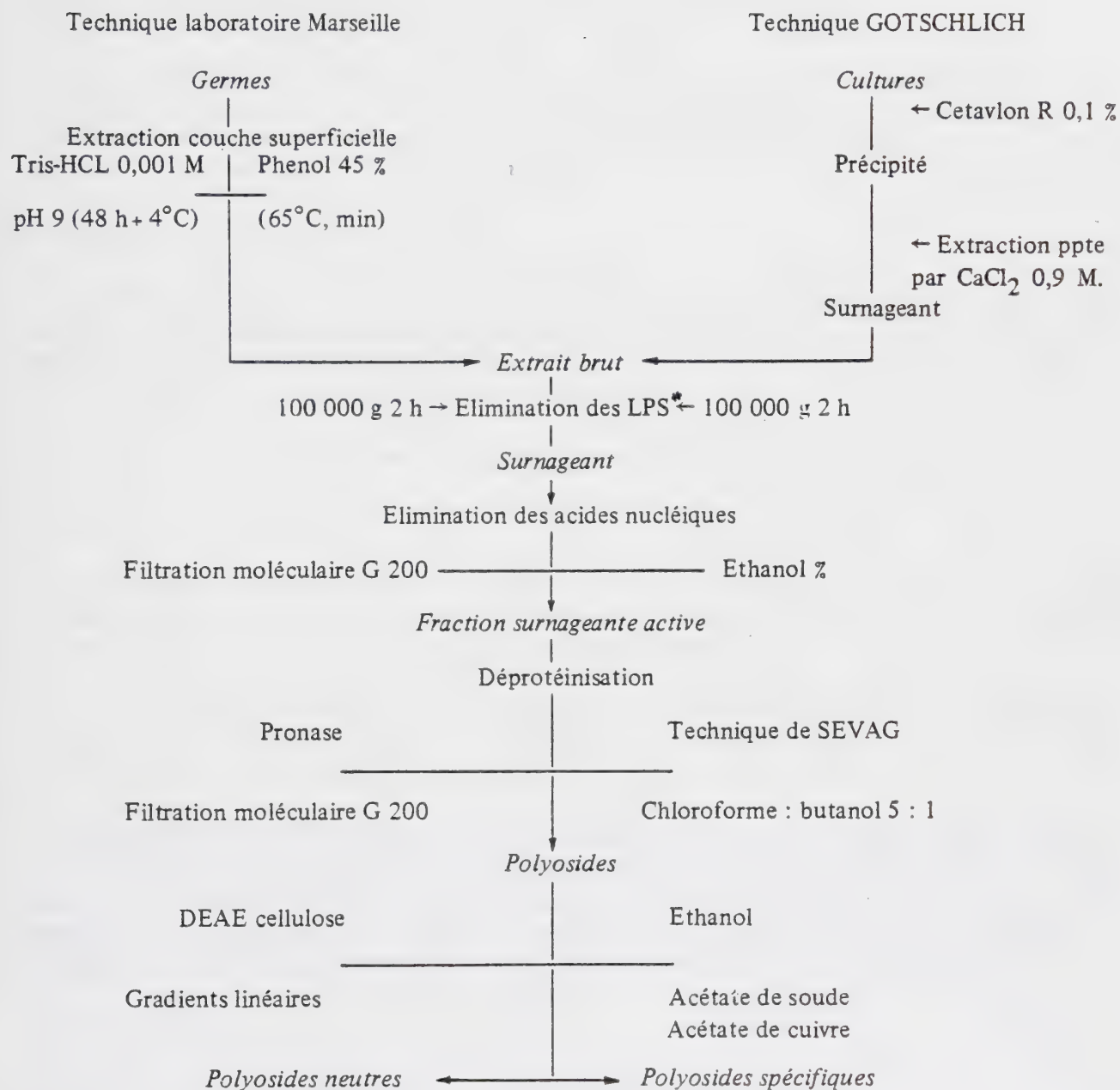


Figure 9 :
Etude du polyoside aux rayons X.

Figure 10 :



(*) Lipopolysaccharides.

PURIFICATION DES POLYOSIDES

pour une macromolécule non cristallisable. Aussi, le modèle structural possible semble être celui proposé à la figure 9.

Le vaccin de GOTSCHLICH s'administre par voie intradermique ou sous-cutanée, à la dose de 50 microgrammes. Il n'est pas réactogène. Son efficacité est satisfaisante comme l'a démontré ARTENSTEIN dès 1970 lors de l'inoculation pratiquée sur 13.763 volontaires de l'U.S. Army ; un seul cas de MCS fut observé chez les vaccinés. La réduction de 87 % des méningococcies C est statistiquement satisfaisante. Aucune réaction dangereuse ne fut signalée.

En 1974, ARTENSTEIN dresse le rapport de la vaccination (type C) de 300.000 jeunes adultes à l'entraînement militaire aux USA. L'étude d'une durée de 20 mois n'a pas permis d'observer l'apparition de méningite de type C. Les poussées méningitiques ont été interrompues et la MCS ne s'est plus manifestée dans les effectifs vaccinés.

(Tableau 11).

En EGYPTE, en 1971-1972, l'endémie de MCS était de type A. La vaccination de masse a porté sur une population d'écoliers de 6 à 15 ans. Aucun cas de MCS de type A n'a pu être observé dans un premier groupe vacciné, 12 cas furent décrits dans le groupe témoin vacciné par l'anatoxine tétanique et 151 cas dans un groupe témoin non vacciné.

L'inocuité du vaccin fut confirmée. Seules, quelques réactions locales sont apparues.

(Tableau 12).

Au SOUDAN, en 1973-1975 (ERWA), la MCS revêtit un aspect endémo-sporadique avec renforcement saisonnier. 21.640 personnes sur 161.000 furent retenues à KHARTOUM, 10.891 reçurent 0,5 millilitres de vaccin et 19.479 un placebo (anatoxine tétanique).

En 1973, 871 cas de MCS dans la population exposée furent décrits cliniquement. Seuls, 10 cas apparurent dans la population étudiée ; tous appartenaient au groupe ayant reçu le placebo. Le vaccin polyoside A démontra donc son efficacité.

En FINLANDE, 1974-1976, chaque année on dénombrait une centaine de MCS suppurée parmi les 5 millions d'habitants. Depuis 1973, se développait une épidémie à méningocoque A sulfamido-résistant. La vaccination de 36 % de l'armée ramena le taux de MCS groupe A à un niveau non épidémique tandis que l'épidémie de MCS poursuivait son cours dans la population finlandaise (MAKELA - 1975). Durant l'hiver 1974-1975, on vaccina les enfants de 3 mois à 5 ans.

(Tableaux 13 - 14).

Données récentes sur l'immunité avant et après vaccination :

Son mécanisme à médiation anticorps n'est plus à démontrer.

1) L'incidence de la maladie chez le jeune enfant coïncide avec la disparition des anticorps maternels.

2) Les enfants agammaglobulinémiques sont hautement sujets aux méningococcies et celles-ci peuvent être prévenues par l'administration de gammaglobulines spécifiques.

Tableau 11 :
Essais du vaccin méningococcique sérogroupe C aux U.S.A.
d'après ARTENSTEIN

Année	Cas de MCS/C	
	Vaccinés	Contrôlées
1968	0	4
1969	1	38
1969-1970	1	35
TOTAL	2	77
POPULATION	28.390	114.964
CAS/1.000	0,07	0,67

Tableau 12 :
MCS sérogroupe A parmi les élèves égyptiens - année 1972.

VACCINATION	GROUPE	POPULATION	CAS	°/ooo
Polysaccharide A	Vacciné	62.295	0	0,00
Anatoxine T	Contrôlé	62.054	8	1,289
Non vaccinés	Témoin	1.403.508	151	1,076

Figure 13 :

Nombre de cas de MCS en FINLANDE (1967-1974).

Nombre de
cas :

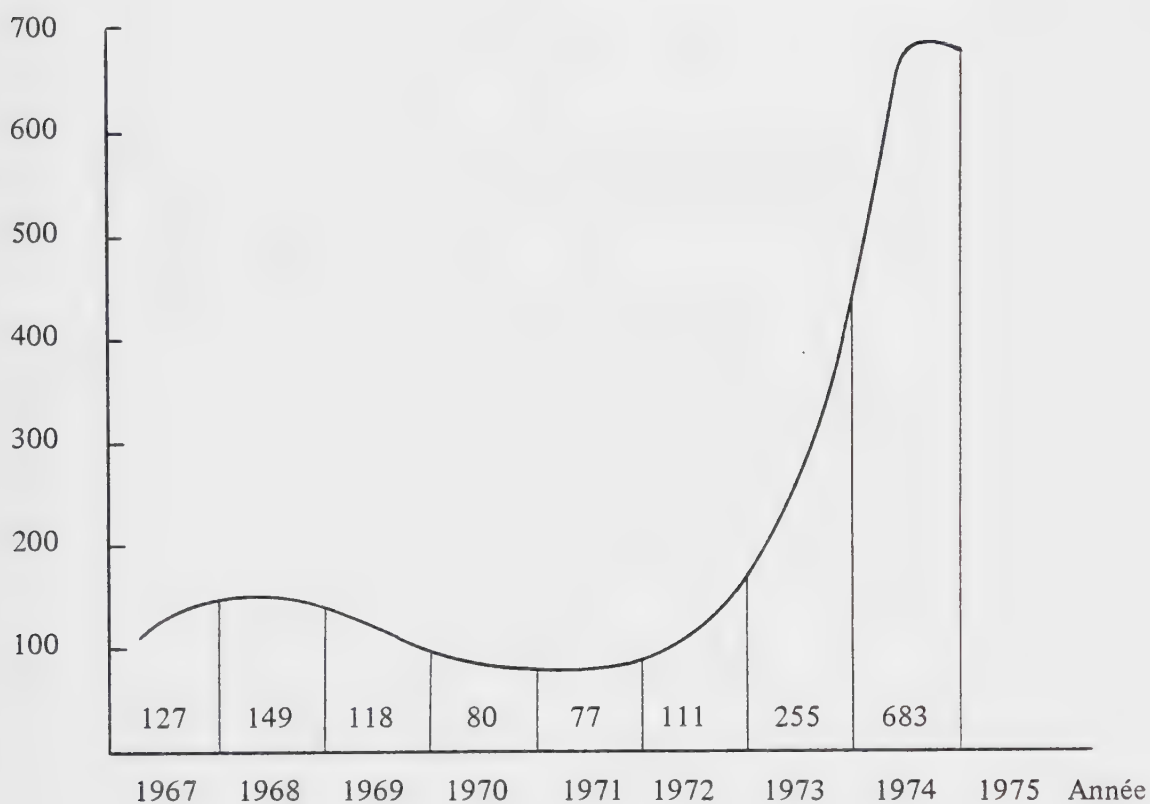
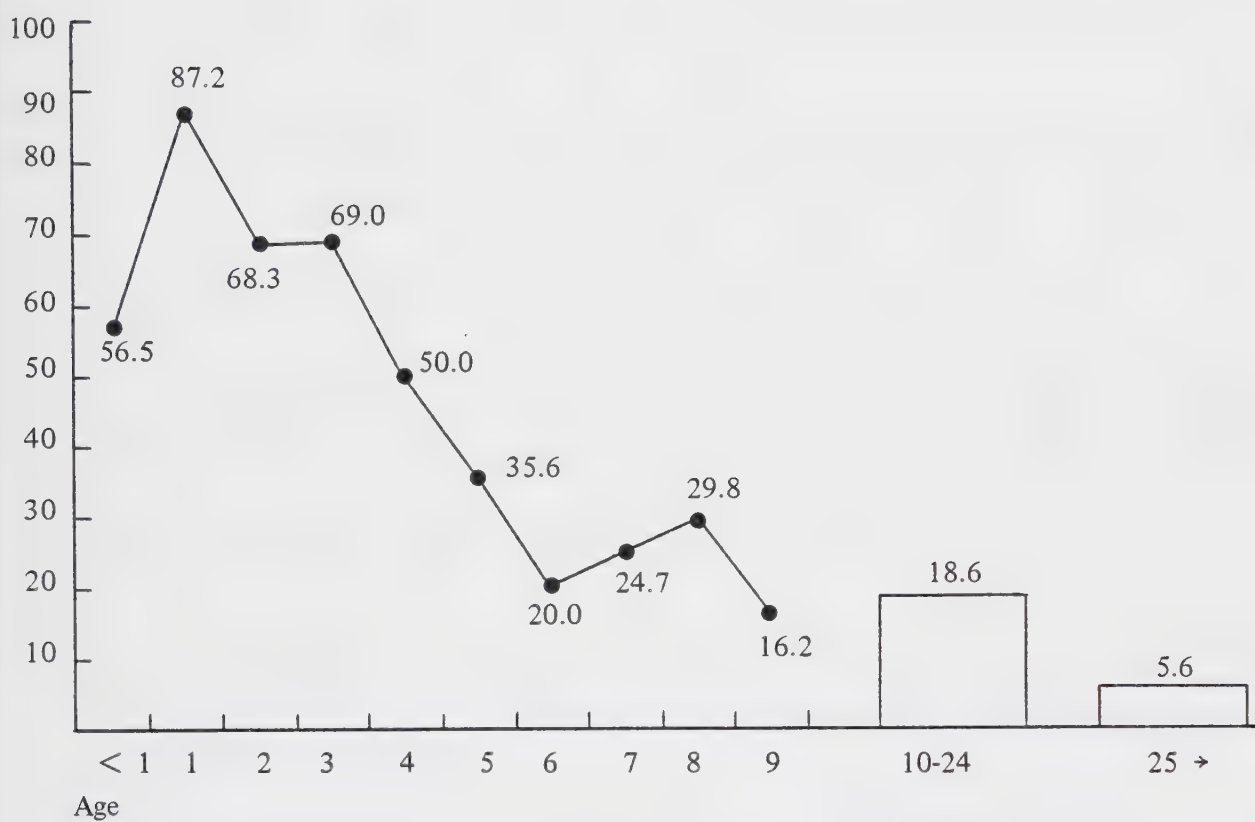


Figure 14 :

Incidence de la Méningite à méningocoque A en fonction de l'âge

Epidémie finlandaise commencée depuis 1973.



3) Les individus présentant une infection à méningocoque de type méningite sont ceux qui ne possédaient pas d'anticorps bactéricides.

L'efficacité des vaccins polysaccharides A et C fut clairement démontrée. Elle est strictement spécifique du groupe.

L'intensité de la réponse sérologique humaine aux polysaccharides A et C est en relation avec l'âge :

- la réponse chez l'enfant à 3 mois est faible avec le polysaccharide C et nulle avec le polysaccharide A.
- à 7 mois, il existe une réponse aux deux antigènes
- c'est entre 2 et 6 ans que la réponse approche le niveau atteint chez l'adulte.

Il existe des indications sur la protection réellement conférée dont la réponse sérologique ne rend pas totalement compte : le vaccin C ne protège pas en dessous de 2 ans et le vaccin A commence à protéger au dessus de 3 mois. (Tableau 16).

La réponse à une deuxième injection montre une nette différence entre les polysaccharides A et C, en particulier chez l'enfant. Il existe un effet de rappel avec le type A entre 7 et 18 mois et une diminution d'efficacité avec le C en dessous de 2 ans.

Il n'y a pas de différence d'activité après 2 ans tant avec le vaccin A que C.

L'innocuité est considérée comme satisfaisante. Les réactions thermiques furent longtemps mises sur le compte d'infections intercurrentes. Néanmoins, de fortes fièvres avaient été constatées. L'étude des auteurs finlandais (PELTOLA) en 1976 insiste sur trois symptômes post-vaccinaux rencontrés chez les enfants de moins de 6 ans : irritabilité, fièvre et asthénie (Tableau 17 A).

Les réactions locales au niveau du point d'inoculation sont fréquentes, peu importantes et de courte durée. (tableau 17B).

L'étude finnoise permet d'effectuer une corrélation entre les réactions et la teneur du vaccin en endotoxine résiduelle. Les méthodes de purification sont devenues plus strictes avec l'emploi d'ultracentrifugeurs et en ne précipitant plus que le polysaccharide du surnageant des cultures et non plus la culture totale.

Lors de la dernière conférence OMS à GENEVE (17 octobre 1975), des recommandations concernant la vaccination A et C furent énoncées :

— "l'utilisation des vaccins polysaccharides A ou C et A et C est recommandée pour les tranches d'âge à haut risque dans les zones où se manifeste une poussée épidémique dont il est prouvé qu'elle est due à l'un ou à l'autre de ces sérogroupes ou aux deux simultanément.

— le polysaccharide C ne sera pas administré aux enfants de moins de 18 mois, car leur réponse à une injection ultérieure serait plus faible que celle des enfants recevant leur première dose après cet âge.

— l'immunisation de masse systématique des enfants ne semble pas devoir être recommandée à la vue des résultats actuels".

Figure 15 :

Cas et incidence de méningites purulentes dans les forces armées finlandaises de 1959 à juin 1975.

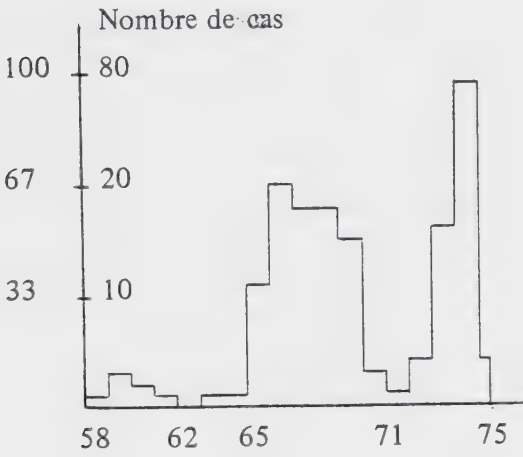


Tableau 16 :

Efficacité du vaccin méningococcique A dans les provinces finlandaises de UUSIMAA, OULU et LAPPI.

Enfants âgés de 3 mois à 5 ans. Nov. 1974 à Juin 1975.

	non vaccinés	vaccinés avec	
		Men. A	H. Inf.
Nombre d'enfants , .	31.906	49.295	48.977
Nombre de cas de MCS dus à :			
Méningocoque A	9	0	3
B	2	2	2
C	1	2	1
Y	0	1	0
TOTAL	12	5	6

Tableau 17 A :

Réactions générales post-vaccinales chez 388 enfants finlandais âgés de 3 mois à 5 ans recevant le polysaccharide méningococcique de séro groupe A.

	1-24 h	25-48 h	49-72 h	72 h
Irritabilité	24 %	6 %	4 %	2 %
Température rectale 37 ⁰ 5 - 38 ⁰ 5	32 %	12 %	7 %	6 %
> 38 ⁰ 5	2,1 %	0,8 %	1 %	3 %
Etat grippal: rhinorrhée, toux	14 %	15 %	19 %	23 %

Tableau 17 B :

Réactions locales post-vaccinales chez 388 enfants finlandais âgés de 3 mois à 5 ans recevant le polysaccharide méningococcique de séro groupe A.

	1-24 h	24-48 h	49-72 h	72 h
Erythème				
— moins d'un pouce	46 %	22 %	8 %	3 %
— plus d'un pouce	17 %	12 %	3 %	0 %
Oedème	21 %	8 %	1 %	0 %
Douleur	37 %	14 %	2 %	0 %
Ganglions axillaires	4 %	2 %	0,3 %	0 %



Photo n° 1 :

Le Médecin Général Lapeyssonnie, expert auprès de l'Organisation Mondiale de la Santé, vaccinant au Soudan.

C'est lui qui, prévoyant dès 1963 que le méningocoque deviendrait résistant aux traitements classiques déclencha les recherches qui aboutirent à la mise au point du vaccin I.M.

Pour conclure ces généralités, nous citerons la péroraison du Général LAPEYSSONNIE lors du séminaire international sur les vaccinations en AFRIQUE (Bamako - Novembre 1974) :

“Les années qui viennent vont être cruciales. Notre stratégie deviendra rationnelle et nous pourrons choisir, suivant les conditions épidémiologiques et les ressources de la collectivité, entre l'intervention de circonstance, dictée par l'urgence, l'immunisation sélective et même ponctuelle de certains groupes épidémiologiquement menacés ou menaçants, et la vaccination proprement préventive intégrée dans un programme général de la protection de l'enfance”.

Le problème allait se poser plus tôt que prévu et les dix dernières années de recherches scientifiques pures allaient permettre par un immense effort de production industrielle de sauver un pays tout entier de cent millions de personnes : le BRESIL.

Il fallait tenir compte en plus du problème de l'inoculation des vaccins à une population en un temps très court.

E. Une nouvelle arme dans la vaccination de masse : les inoculateurs sans aiguille

Loin d'être dépassées, l'aiguille et la seringue restent assez commodés en pratique médicale individuelle. Le problème est tout autre lorsque l'on doit vacciner une population en un temps très court et ce fut le cas au BRESIL. La seringue montée et chargée reste une solution ayant l'inconvénient d'être coûteuse et encombrante. Le matériel à stériliser est d'un usage complètement inadapté en période d'épidémie.

En 1866, le Français BECLARD présenta un appareil capable de faire des injections sans aiguille grâce à un “jet filiforme”. C'est seulement en 1947 que le projet fut réétudié par HINGSON & HUGUES qui publièrent une série d'observations sur les inoculations par jet. L'inoculation était obtenue par propulsion du liquide par un système d'air comprimé. Les modèles actuels diffèrent par le mode d'obtention de l'air comprimé. La compression électrique est inadaptée en cas de vaccination dans la brousse. On emploie alors l'armement à main, fatigant pour le manipulateur, ou l'armement au pied, solution qui a été retenue au BRESIL.

Les Ped'o jets furent mis au point par ARTUS, médecin militaire français. Ce sont des appareils qui injectent des quantités précises de liquide immunisant sous la pression de 80 kilogrammes par cm². Le liquide traverse la peau et pénètre à la profondeur appropriée. Le Ped'o jet est constitué d'un pistolet d'injection et d'un ensemble hydraulique constitué par un réservoir et des tuyauteries contenant le liquide. L'injection du vaccin est provoquée par un ressort situé dans le pistolet. L'énergie hydraulique est utilisée pour comprimer le ressort au cours du temps d'armement réalisé en abaissant du pied la pédale de la pompe. Le pistolet est facilement utilisable d'une main. La stérilisation des Ped'o jets s'effectue en autoclave réglé à + 120°C. Seules les parties antérieures, piston compris, sont stérilisées. Leur utilisation est aisée, mais requiert un minimum de précautions. Les Ped'o jets sont livrés avec deux types de buses : les buses intradermiques (antivaricelle - BCG) et des buses sous-cutanées (vaccins anti-rougeoleux - anti-morilles).

Les avantages du Ped'o jet sont sa rapidité d'injection (350/heure), sa robustesse, sa simplicité d'emploi et l'absence de risque de provoquer une hépatite virale par inoculation.

Ses inconvénients : il nécessite une certaine habitude et habileté. D'autre part, le produit doit être conditionné en flacons stériles.

Pour clore ce chapitre, rappelons les conclusions de VIBES sur l'efficacité comparée des deux techniques : Ped'o jet et seringue dans la vaccination contre la grippe montrent les IHA relatives à l'antigène A₂HK68. Les résultats sont : 180,8 par dermo-injection et 101,9 par seringue soit une différence de l'ordre de 80 %.



CHAPITRE II

LA CAMPAGNE DE VACCINATION ANTIMENINGOCOCCIQUE AU BRESIL 1974 - 1975

“L’ascension progressive de l’incidence de la méningite méningococcique à SAO PAULO avait atteint des niveaux alarmants au mois d’avril 1974.

La tendance des courbes n’inspirait aucun optimisme ; si, à la fin de l’automne, le nombre des cas était si élevé, si la courbe demeurerait toujours ascendante, les pronostics pour l’hiver étaient des plus sévères.

L’histoire de la méningite au BRESIL révèle une augmentation des cas pendant les dernières semaines de l’hiver et les premières semaines du printemps.

L’isolement de tous les malades à l’hôpital et la parfaite surveillance jusqu’à la guérison étaient très valables pour réduire la léthalité, sans aucune influence mesurable sur le développement de l’épidémie.

A SAO PAULO, il y avait en réalité co-existence de deux épidémies : l’épidémie du type C depuis 1971 et l’épidémie du type A signalée en décembre 1973.

Les renseignements provenant de tous les Etats révélaient que le type A s’installait à la suite du type C et se répandait rapidement jusqu’à le dominer franchement dans une proportion de 9 à 1.

L’hypothèse la plus probable était la pré-existence inconnue du type C et l’arrivée postérieure du type A. En tous cas, il était évident qu’il fallait vacciner contre les deux types”.

S.E. MACHADO

Discours prononcé à l’O.M.S. à GENEVE.

Le 27 octobre 1975.

Au cours du mois d'août 1974, le médecin général LAPEYSSONNIE (Regional Adviser à l'OMS) fut requis d'urgence par le Ministère de la Santé au BRESIL pour l' "informer de l'emploi du vaccin type A dans l'intention de contrôler l'épidémie de MCS". Il dressa un rapide bilan de la situation au BRESIL. L'ensemble des informations chiffrées de ce chapitre en sont tirées (Rapport de la brève mission au BRESIL – septembre 1974).

I – La situation au BRESIL avant la vaccination :

A. Avant 1974 :

L'étude de l'épidémie dans la ville de SAO PAULO (9 millions d'habitants) et dans l'Etat dont elle est la capitale (au total : 19 à 20 millions d'habitants), du fait de la gravité de celle-ci, fut la première, la mieux connue et servit de base à l'extension de la campagne dans tout le BRESIL.

Dans l'Etat de SAO PAULO, tous les cas de méningite cérébro-spinale étaient dirigés sur un seul hôpital, l'hôpital Emilio RIBAS. L'institut bactériologique : Adolfo LUTZ en était le complément indispensable et les directives de cet institut servaient à la fois les médecins praticiens et les services municipaux d'épidémiologie.

C'est en 1974, que l'Etat de SAO PAULO suscita le plus d'inquiétude, mais l'épidémie existait depuis 1945. Les cas de MCS se développèrent de 1945 à 1947, pour atteindre un taux de 25 pour 100 000 habitants. Cette première épidémie semblait due au *Neisseria meningitidis* du groupe A. Elle mit six années à décroître. En 1951, la situation était redevenue sensiblement normale avec une fréquence de 2 à 4 cas de MCS pour 100 000 habitants, et ceux-ci étaient d'origine indéterminée.

En 1971, l'épidémie réapparut et se répandit d'une façon continue. A SAO PAULO, de 2 cas pour 100 000 habitants le pourcentage passa à 9 durant l'hiver 1971 (juin à août). L'épidémie atteint un taux de 26 pour 100 000 habitants durant l'été (décembre 1972). L'étude du microbe révéla un méningocoque appartenant pour 91,2 % au type C et 8,8 % au type B (selon les Drs MORAIS, MUNFORD et leurs collaborateurs).

Ce fut bientôt tout l'Etat de SAO PAULO qui fut atteint par l'épidémie.

La situation empira au cours de l'année 1973. Les cas déclarés de MCS passèrent de 3401 en 1972 à 5195, mais 2 800 environ n'étaient pas d'étiologie méningococcique. Le taux de fréquence était passé à 42,37 pour 100 000 habitants (voir tableau 19).

B. L'année 1974 :

Au cours du premier semestre 1974, l'épidémie continua à progresser : c'est l'ensemble de l'Etat de SAO PAULO qui est atteint avec 11 000 cas.

Dans les premiers jours du mois d'août, l'Hôpital Emilio RIBAS enregistrerait 150 à 200 cas journaliers de MCS. La progression devenait plus qu'inquiétante (Tableau 20). Des informations, d'abord fragmentaires, puis plus générales augmentaient l'inquiétude des épidémiologistes. La maladie semblait intéresser maintenant une grande partie du BRESIL. La ville de RIO de JANEIRO était atteinte.

De toute évidence, l'épidémie se généralisait, et de plus le groupe de méningocoque évoluait. Le sérotype C était remplacé progressivement par le groupe A. Ceci était très important car ce dernier groupe est considéré comme plus épidémiogène, ce qui expliquerait le développement de l'épidémie.

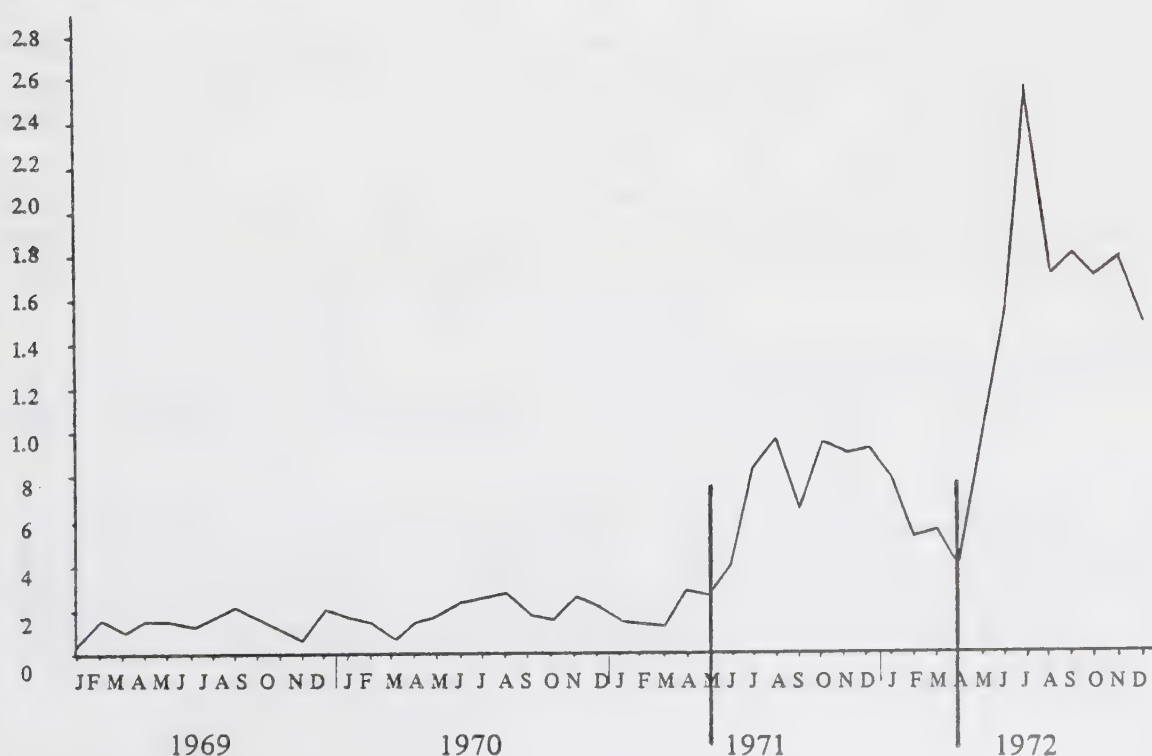
Toujours au cours de ce premier semestre 1974, on dénombra 30 cas sur 100 000 habitants dans le Plateau central brésilien dont 28,30 % de cas causés par le sérotype A.

Tableau 19 :

La méningite dans le grand SAO PAULO. (1969-1972).

D'après J.S. de MORAIS et R.S. MUNFORD (1973, CDC Atlanta).

Taux de cas
par 100 000 habitants.



A BRASILIA (Hôpital Universitaire de SOBRADINHO), l'épidémie s'attaqua aux gens âgés; alors qu'en 1972, 60 % des malades avaient moins d'un an, le pourcentage passe à 12 % pour le même âge (Tableau 20).

Tableau 20 :

Sérogroupe isolés à l'institut Adolf LUTZ - SAO PAULO.

AGE	Sérogroupe A		Sérogroupe B	
	Nombre	%	Nombre	%
Inférieur à 5 ans	15	10,2	34	34,6
5 - 10 ans	26	17,8	20	20,4
10 - 15 ans	30	20,4	15	15,5
15 - 25 ans	61	41,4	19	19,3
plus de 25 ans	15	10,2	10	10,2
TOTAL	147		98	

Quelle thérapeutique était appliquée en 1974 ? La sensibilité des germes aux agents antimicrobiens était médiocre. La plupart des méningocoques étaient résistants aux sulfamides, ceci démontré par des cultures dans des milieux contenant 10 mg/ml de sulfadiazine (R).

Les praticiens brésiliens disposaient alors d'Ampicilline (R), de Pénicilline (R) et éventuellement de la Kanamycine et la Gentalline (R).

Malgré tout, la mortalité restait importante. Elle avait été de 19,1 % en 1958-67, mais restait de 13,7 % en 1974. Elle était la plus forte dans les premières vingt quatre heures qui suivaient l'admission à l'hôpital.

Dans les jours suivants, le taux de mortalité passe à 5,7 %. Le Docteur LAPEYSSONNIE pensait que les formes cliniques sévères étaient plus fréquentes au BRESIL qu'en AFRIQUE, en particulier le syndrome de FREDERISCHEN WATERHOUSE, dû à une hémorragie surrénale, lui semblait très fréquent, tout comme les cas de pétéchies et de purpura.

Le Docteur LAPEYSSONNIE a pensé à une prédisposition raciale. Il s'était déjà posé la question pour la population caucasienne et avait mis en cause le climat froid.

A cette époque, le Dr LAPEYSSONNIE déclara qu'une immunisation passive pouvait être indiquée. Il était possible d'immuniser les donneurs humains avec du vaccin polysaccharide A et C en vue d'obtenir une source de gamma-globulines hyperimmuns. Cette prophylaxie était à envisager pour des enfants âgés de moins de six mois, âge pour lequel les réponses immunitaires au vaccin étaient considérées à cette époque, comme moins satisfaisantes que chez les adultes.

Citons les conclusions du Docteur LAPEYSSONNIE :

“Dans un pays de 110 millions d’habitants et en particulier dans une ville de 20 millions d’habitants (grand SAO PAULO), la première chose à étudier est l’importance des statistiques et spécialement le nombre actuel des cas de décès occasionnés par l’infection méningococcique.

L’incidence au BRESIL de la MCS demeure jusqu’à présent à un niveau modéré de 30 pour 100 000 habitants. Mais, compte tenu de la masse énorme de population impliquée, le nombre positif des cas et des décès atteint un niveau remarquable.

La situation présente semble possible encore pour quelques années. Temps nécessaire pour que 110 millions de brésiliens puissent être infectés, la plupart d’entre eux avec des formes infra-cliniques.

Tant que la proportion des cas déclarés par rapport aux cas transmissibles se situe entre 1/2000 ou 1/1000 avec le séro-groupe A, le nombre des cas pouvant survenir dans tout le BRESIL sera, sur un fondement théorique, entre 55 000 et 110 000 et un nombre de décès entre 5 500 et 11 000 cas ; l’incidence étant alors de 50 cas pour 100 000 habitants et de 100 cas pour 100 000 habitants, ce qui est la situation d’aujourd’hui”.

Au cours du deuxième semestre 1974, la situation épidémiologique empira.

A la fin de cette année, l’hôpital principal spécialisé dans le traitement, avec ses 400 lits réservés à la MCS, fut insuffisant. On envisagea des hôpitaux secondaires.

Le nombre journalier des entrées pour MCS augmentait chaque jour :

– en août : 155 en moyenne, en septembre : 205.

En octobre, le chiffre journalier descendit à 150, puis à 131 en novembre et à 112 en décembre.

Un réseau sanitaire était créé avec 27 hôpitaux y participant ; une centrale d’information fût établie. Elle avait pour fonction :

- 1) d’étudier la fréquence de la MCS par région,
- 2) d’établir un plan d’action permettant la répartition des malades et leur transport à l’hôpital et, si nécessaire, du premier hôpital envisagé à un autre.

C. Situation épidémiologique à la fin de 1974 et au début de 1975 dans quelques états brésiliens :

Malgré le léger ralentissement constaté dans l’épidémie pendant les trois derniers mois de 1974 la situation resta plus que critique.

Examinons la situation dans l’ensemble du BRESIL :

1. Etat de SAO PAULO :

L’épidémie avait atteint son maximum en septembre 1974 avec 1 500 cas par semaine pour une population d’environ 11 millions d’habitants. 8690 cas de MCS ont été traités à l’hôpital Emilio RIBAS pendant les six derniers mois de l’année. Un total de 47.240 cas était enregistré en quatre ans dans l’Etat de SAO PAULO avec 4.000 décès.

A cette fin d'année 1974, la MCS est due pour 89,3 % au type A, 0,1 % au type B et 10,3 % au type C.

Malgré la chute des fréquences, le niveau endémique demeura à environ 400 cas par semaine, niveau 4 à 5 fois supérieur à l'année 1973. (Tableaux 21 et 22).

L'étude des années précédentes faisait craindre un accroissement important de l'épidémie au début de l'hiver austral (mars et avril). Le phénomène, en effet, se produisit.

L'Institut Adolf LUTZ a donné comme étiologie de la MCS :

- 51 % des cas dus à des méningocoques de sérogroupe A
- 14 % des cas dus à des méningocoques de sérogroupe C
- 31 % des cas dus à des méningocoques de sérogroupe non identifiés.

Mais en début de l'année 1975, les résultats thérapeutiques firent de nets progrès. La mortalité qui atteignait 14 % en 1974 passa à 7,1 % en 1975 ; elle resta pourtant de 30 % pour les malades présentant un syndrome de choc toxique à leur entrée à l'hôpital. La maladie trouva un nouveau nom : fièvre noire (black fever) évoquant le vieux terme de fièvre tachetée. Le Docteur LAPEYSSONNIE, dans son rapport à l'OMS, signala la chute du taux de mortalité et l'attribua aux progrès des cliniciens.

2) Etat de GUANABARA (RIO de JANEIRO) :

L'épidémie de MCS dans l'Etat de GUANABARA suivit une évolution identique à celle de l'Etat de SAO PAULO, avec une moindre gravité. La fréquence des cas était de 8,97 pour 100 000 habitants en 1969, elle passa à 12,4 en 1973 et 26,1 en 1974.

C'est la ville de RIO qui fut la plus touchée avec une fréquence atteignant 205 cas pour 100.000 habitants en octobre et novembre.

L'approche du Carnaval de février 1975 faisait craindre le pire. En effet, les mouvements de population, la densité de celle-ci ne pouvaient que favoriser l'extension de l'épidémie. Une campagne de vaccination massive fut organisée dès le mois de janvier, en particulier chez les enfants, groupe d'âge le plus frappé.

Tableau 23 :

Incidences et mortalité de la MCS à GUANABARA (RIO) en 1974 :

Age	Malades Incidences pour 100.000		Morts	
	Nombre	Incidences	Nombre	Mortalité
- 1	287	348,2	64	98,9
1 - 4	221	67,0	75	22,8
5 - 14	347	135,0	54	5,4
15 - 24	171	17,7	34	3,5
25 - 34	77	11,4	20	3,0
35 - 44	79	8,9	21	3,2
45 - 54	37	8,1	11	2,4
55 - 64	20	6,6	12	4,0
65 - 74	11	6,5	8	4,7
75 - +	5	6,4	4	5,1
TOTAL	1.237	26,1	403	8,5

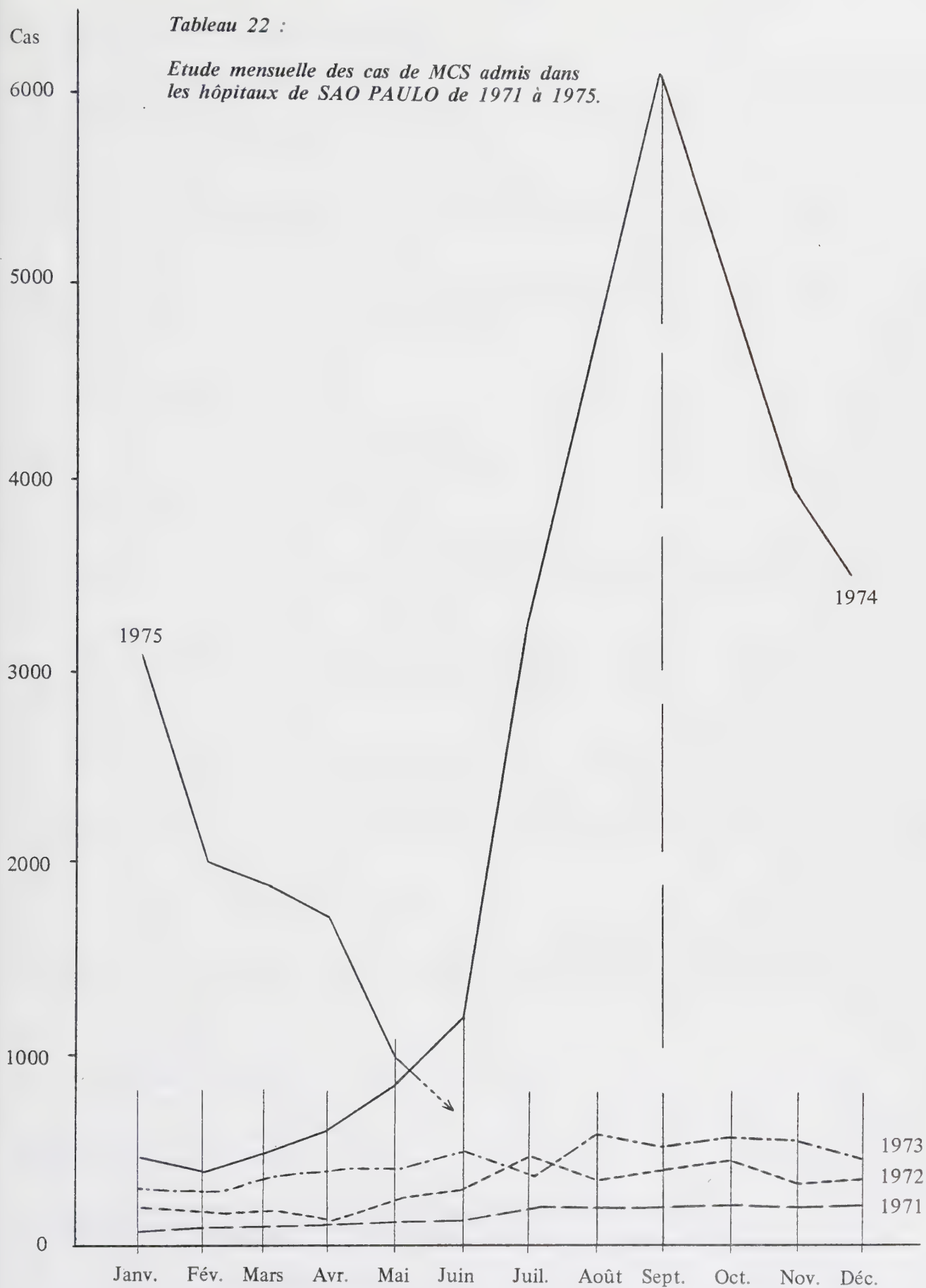
Tableau 21 :

Méningite cérébrospinale de toutes étiologies. Patients admis dans les hôpitaux de SAO PAULO :



Tableau 22 :

Etude mensuelle des cas de MCS admis dans les hôpitaux de SAO PAULO de 1971 à 1975.



3) Etat de PARANA (Capitale : CURITIBA) :

La situation avait été relativement bonne jusqu'en 1975. On recensa 205 cas de MCS en moyenne de 1969 à 1972. Mais 1973 connaissait 2.600 cas et 1974 : 4.723 cas. C'est en février et mars 1975 que la situation fut la plus grave.

Une campagne de vaccination eut lieu à la fin de 1974, avec le vaccin polysaccharidique, en particulier dans la capitale de l'Etat : CURITIBA. Une deuxième campagne, mieux organisée au point de vue scientifique, eut lieu en mai 1975.

Malheureusement, les informations bactériologiques laissaient à désirer. Quelques statistiques permettent de répartir les sérogroupes de la façon suivante :

- 83,9 % du type C
- 16,1 % de type A.

Mais d'autres informations infirmèrent ces données.

4) District Fédéral de BRASILIA :

Le problème de MCS était devenu grave dans l'Etat depuis 1972. La fréquence des cas augmenta rapidement.

- année 1972 : 48 cas, soit 7 pour 100 000 habitants
- année 1973 : 138 cas, soit 17,5 pour 100 000 habitants
- année 1974 : 441 cas, soit 48,9 pour 100 000 habitants (8 premiers mois).

Les renseignements de laboratoire étaient presque nuls.

Une première vaccination eut lieu à BRASILIA dans le courant de l'année 1974 ; une deuxième fut décidée en 1975 pour tout le District.

5) Etat de BAHIA (Capitale SALVADOR) :

De 46 cas recensés dans l'Etat en 1973, on passe à 1.177 cas en 1974. Un seul hôpital de SALVADOR (COUTO MAIA) pouvait établir les sérodiagnostics. Sur 393 cas étudiés en janvier 1974, dont 384 cas de MCS, on diagnostiqua :

- 130 de séro groupe A (66 %),
- 66 de séro groupe C (33 %),
- 2 de séro groupe B (1 %).

Dans cet état, deux faits sont à signaler :

- la fréquence des cas fut plus forte en milieu rural qu'en milieu urbain.
- la mortalité fut importante (17 % des cas).

Une campagne de vaccination fut entreprise : elle fut connue sous le nom de "chapeu de couro".

6) Etat de PERNAMBUCO (capitale RECIFE) :

L'épidémie prit de l'importance en 1974. De 15 cas déclarés en 1973, on passa à 273 cas, presque tous dans la capitale RECIFE et ses environs. Le taux de mortalité atteignit 18,9 %. La campagne de vaccination débuta en mai 1975, d'abord à RECIFE, puis fut poursuivie dans les villes moins importantes.

Mais les Etats non étudiés par le Dr LAPEYSSONNIE ne sont pas épargnés par l'épidémie de MCS. Pendant l'hiver 1975, (de juillet à septembre) c'est tout le BRESIL qui est atteint. L'épidémie est beaucoup plus sévère dans les Etats où elle est apparue en dernier.

Il s'avéra que l'épidémie ne pourrait être contrôlée que par une vaccination massive avec un vaccin bivalent A et C. Lors d'une réunion, le 15 août 1974, au Ministère de la Santé de BRASILIA, le principe en fut accepté à l'unanimité gouvernementale.

Restaient les problèmes d'organisation, de planification de la vaccination, mais aussi de fabrication et d'acheminement.

II — La campagne de vaccination : "FRAPPER FORT ET VITE".

Le Ministre de la Santé, Monsieur MACHADO, a résumé ainsi la situation :

"Il était évident qu'il fallait vacciner contre ces deux types.

Le vaccin type C était déjà en usage aux ETATS-UNIS et le vaccin type A produit par l'Institut MERIEUX avait déjà été essayé en AFRIQUE.

En vérité, si la vaccination de 80 millions de personnes était une mission presque impossible, la vaccination d'une population contre le type C et une deuxième vaccination contre le type A serait certainement impossible.

Une fois la vaccination décidée, il restait d'autres questions à résoudre :

- comment vacciner ?
- comment assurer la conservation et la distribution d'un vaccin si exigeant au sujet de la température ?
- comment mobiliser la population ?
- comment surmonter les difficultés des énormes distances, de l'éloignement de la population du Nord au Nord Est".

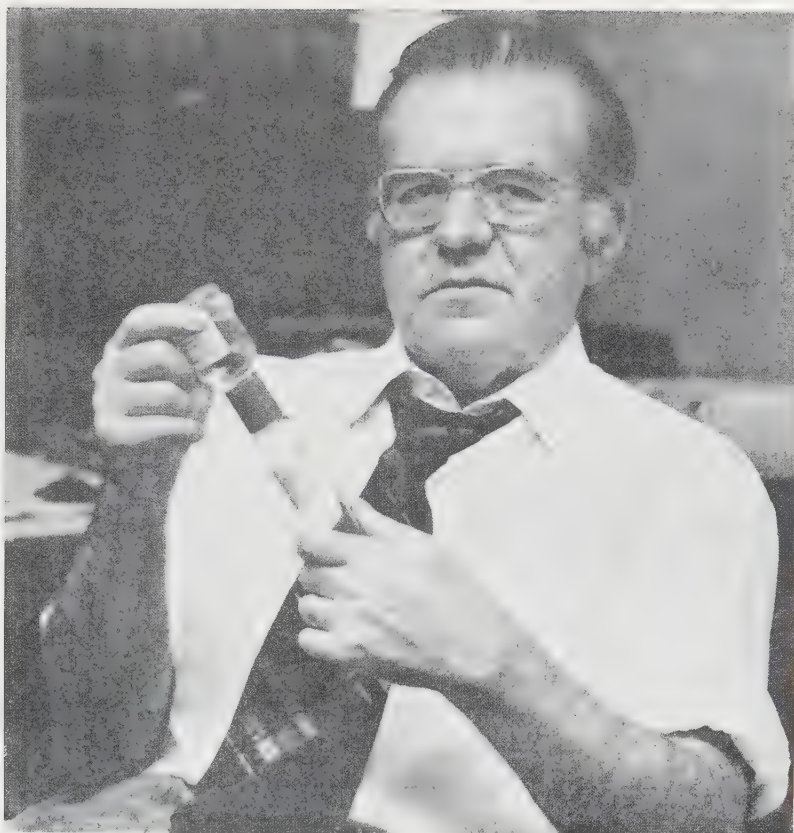
Tenter de vacciner une population entière, aussi importante que celle du BRESIL, était un fait unique au monde. Dans l'histoire de la médecine, ce fut ce que les sportifs appelleraient une première.

A la lecture des documents de l'époque, d'origine brésilienne, OMS ou américaine, on se rend compte que tout fut fait pour que cette campagne réussisse : tout Brésilien était sensibilisé à l'importance de l'action engagée, et cela quel que soit son niveau culturel ou social.

De ses observations et des résultats obtenus en AFRIQUE, le Dr LAPEYSSONNIE avait tiré des conclusions positives :

LE VACCIN

Le Dr Paulo de Almeida de Machado, Ministre de la Santé Publique du Brésil tient entre ses mains les flacons qui permettent, grâce à un dispositif spécial, un mixage rapide des éléments du vaccin.



LA SIGNATURE OFFICIELLE DE L'ACCORD

Au moment de la signature du protocole d'accord franco-brésilien en présence de M. Paulo de Almeida de Machado, Ministre de la Santé du Brésil et du Docteur Charles Mérieux.

Photo n° 2



Photo n° 3

“Dans beaucoup d'épidémies, la vague de contagion de MCS ne se répand pas simultanément dans tout le pays .

Si l'information sur l'épidémie est précise et assez rapide, il est généralement observé que le foyer peut être réduit à un nombre de cas qui demeurent actifs 10 à 12 semaines.

Toutefois si la vaccination intervient assez rapidement et que le groupe d'infection est localisé bactériologiquement, non seulement ces cas cliniques ne surviennent pas mais il a été démontré au SOUDAN, en 1974, dans trois localités, que l'épidémie est enrayée en cinq jours et plus aucun cas n'est enregistré par la suite”

Il est prouvé que les vaccins polysaccharides protègent l'individu pour une période d'au moins dix huit mois.

A) Historique et Chronologie des Evènements :

Discours du Docteur MACHADO à l'OMS à GENEVE le 27 Octobre 1975 :

“Il fallait définir une politique générale pour l'orientation du programme.

Quelle devrait être la durée de la campagne ? ”

L'expérience en AFRIQUE nous avait appris que la vaccination de 80 % de la population avait arrêté l'épidémie.

L'expérience de SAO PAULO démontrait que la vaccination d'un groupe isolé comme celui des écoliers était inefficace. Le même résultat était obtenu à IPATINGA et à BRASILIA.

A BRASILIA où la vaccination était menée à un rythme accéléré, il y eut des signes que le groupe vacciné avait été protégé d'une manière raisonnable, mais la vaccination avait été sans influence sur le niveau général de la population.

Il fut donc décidé de “*frapper fort et vite*”, c'est à dire vacciner toute la population dans le temps le plus court. C'était une tentative de réduire le nombre de porteurs tandis que la population serait immunisée.

La question était donc de vacciner 80 % de la population brésilienne c'est-à-dire 83 millions de personnes.

En considérant l'abstention en zone rurale, la limite fut fixée à 80 millions.

Avec l'évolution de la campagne, la participation de la population fut surprenante et on a dû élever à 90 millions l'objectif de la vaccination.

Des tentatives de vaccination avaient eu lieu à titre expérimental dès 1972, en particulier à SAO PAULO, uniquement avec le vaccin type C. L'année suivante eut lieu la vaccination à Ipatinga (ville industrielle de 80.000 habitants) toujours avec le vaccin de type C.

Bien que favorables, les résultats obtenus dans cette ville furent partiels et passagers.

D'après le Dr LAPEYSSONNIE, cela tenait à un accroissement très fort de la population, consécutif à la création d'une aciérie, survenue aussitôt après la vaccination. De plus, le méningocoque incriminé était à dominante A.

Le 28 août 1974, le Docteur MACHADO signait avec l'Institut MERIEUX un accord pour la fourniture de 1 million de doses de vaccin de type A entre le 1er juillet 1974 et le 1er juillet 1975, le tout à la demande de l'Etat de SAO PAULO. A l'initiative du Ministère de la Santé, la demande annuelle devient une demande mensuelle. Au cours des mois de juillet, août et septembre, 3 millions de doses furent expédiées au BRESIL. Signalons que le vaccin avait obtenu son visa pour la FRANCE le 1er juillet.

Le 31 décembre, 10 millions de doses parvinrent au BRESIL (la production d'un semestre).

A cette époque, plusieurs villes avaient été l'objet d'une campagne de vaccination : SAO PAULO, RIO de JANEIRO, BRASILIA, LONDRINA et CURITIBA.

Les vaccins utilisés étaient soit le vaccin de type C provenant des Laboratoires MERCK SHARP & DOHME (par exemple à CURITIBA), soit le vaccin de type A de l'Institut MERIEUX (par exemple à BRASILIA avec 400.000 doses). Des combinaisons de vaccins A et C furent aussi utilisées dans l'Etat de PARANA par exemple.

A SAO PAULO, en août 1974, grâce à la facilité donnée par le rassemblement des enfants dans les écoles, une vaccination fut exécutée sur ceux âgés de 7 à 14 ans ; d'abord avec le type A, puis un mois plus tard avec le type C. Mais ce retard de 1 mois dans la livraison du vaccin C occasionna une grande perte de temps et compliqua le travail en obligeant à créer deux circuits de vaccination. Mais 1.800.000 enfants furent vaccinés, dont 90 % avec le type A et 80 % avec le type C.

Les résultats ne furent pas concluants, les enfants n'ayant pas tous été vaccinés avec les 2 types A et C.

Le vaccin bivalent de l'Institut MERIEUX fut utilisé à RIO de JANEIRO en janvier 1975 : 10 millions de doses furent fournies pendant les six premiers mois de l'année 1975.

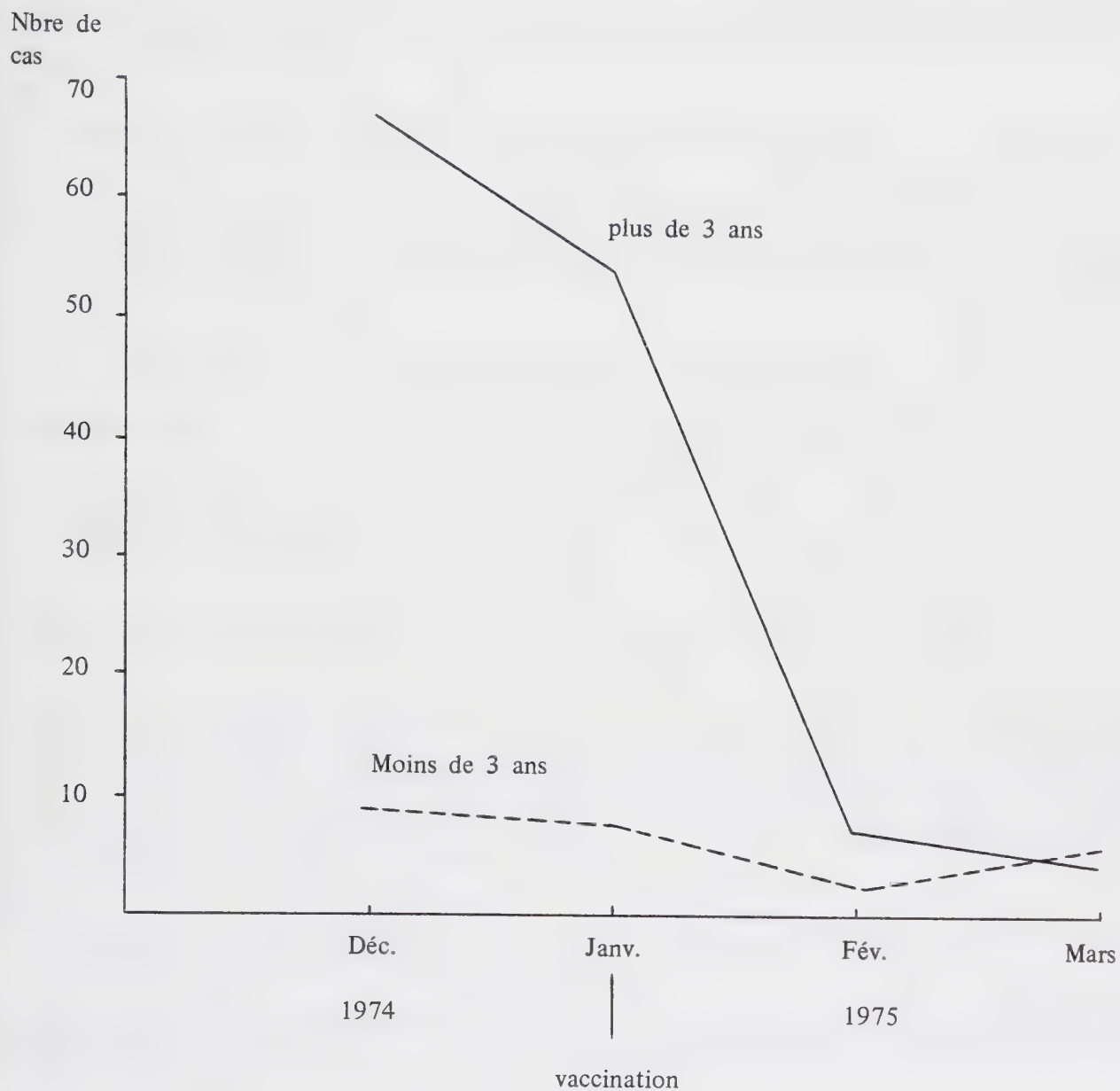
Les résultats de ces vaccinations partielles furent encourageants. L'épidémie de MCS déclina à BRASILIA, à RIO de JANEIRO et à un moindre degré à SAO PAULO.

Ces campagnes, encore à petite échelle (BRASILIA : 600 doses, SAO PAULO : 450 000, CURITIBA : 500 000, GOIASSIA : 400 000) permirent la mise au point d'une méthodologie, d'une philosophie de l'action à faire qui peut se résumer dans les paroles du Ministre MACHADO : "Frapper fort et vite".

C'est à RIO de JANEIRO qu'eut lieu la première campagne de vaccination à grande échelle. Le Ministère Fédéral de la Santé voulait toucher 80 % de la population, soit environ 4 millions d'habitants sur les 4 800 000 de la totalité de l'Etat de GUANABARA. Cette campagne eut lieu en janvier 1975, avec le vaccin bivalent. Dans les cinq jours qui suivirent la vaccination, la courbe de fréquence s'écroula brusquement, en particulier chez les enfants âgés de plus de trois ans et se stabilisa même en période de carnaval.

Tableau 25 :

Comparaison des cas de MCS dans la population en dessous et au dessus de 3 ans, dans la cité de RIO de JANEIRO de décembre 1974 à mars 1975.



Le Docteur PROVOST, Directeur du Laboratoire de FARCHA à N'DJAMENA(TCHAD) a bien mis en évidence l'espoir médical et son impact sur la population, impact très largement mis en évidence par la presse (appendice).

C'est à SAO PAULO qu'eut lieu la deuxième campagne d'immunisation avec du vaccin bivalent. La MCS était encore très active dans l'Etat et les chiffres cités par le Docteur MACHADO parlent d'eux-mêmes :

"Opération Grand SAO PAULO où 10 millions de personnes ont été vaccinées en quatre jours auxquelles s'ajoutent 300 000 autres vaccinations le cinquième jour sur une surface de 11.254 km². Cette opération a mobilisé 1.329 hommes, 712 Ped'o jets, 700 voitures, 8 camions frigorifiques et 2 hélicoptères".

Dans son rapport OMS, LAPEYSSONNIE se montre même plus précis :

"10.736.003 personnes en quatre jours du 21 au 24 avril 1975, établissant une espèce de nouveau record du monde, plutôt difficile à surpasser après celui de NEW-YORK (city) où environ 6 millions de personnes avaient été vaccinées en quelques semaines contre la variole (small pox) en 1947".

La protection de la population de SAO PAULO semblait assurée à 90 %.

Mais le résultat obtenu n'était pas dû au hasard ; il avait fallu :

- une préparation de la campagne étudiée dans tous ses détails
- une logistique rigoureuse
- une coopération active de la population.

B. Développement de la production industrielle de vaccin bivalent à l'Institut MERIEUX :

Lors de la visite de S.E. le Docteur MACHADO à LYON, le 28 Août 1974, l'Institut MERIEUX s'était engagé à fournir 10 millions de doses de vaccin *monovalent* de type A dans les six derniers mois de l'année. Mais la résolution de difficultés scientifiques et techniques permit d'espérer livrer 10 millions de doses par mois de vaccin *bivalent* et ceci pendant les six premiers mois de l'année 1975. La dernière livraison eut lieu le 26 juillet, et en octobre de la même année 10 millions de doses supplémentaires furent expédiées.

Le tableau 26 fourni par M. BERGER de la Société MERIAL donne le détail des livraisons : soit 10 millions en 1974 et 84 millions en 1975.

C'est à une véritable mobilisation, tant humaine que matérielle, que l'Institut MERIEUX avait dû avoir recours.

En août 1974, l'équipe pharmaceutique d'Alain MERIEUX dut faire passer au stade industriel les résultats de dix années de recherches poursuivies en collaboration avec l'OMS par René TRIAU et ses collaborateurs.

Il fallut naturellement augmenter les capacités des cuves de culture et adapter à de telles quantités les techniques de purification des précipités par le CETAVLON (R).

LE MATERIEL ET LES METHODES :

Le matériel, utilisé normalement pour la culture du *Neisseria meningitidis* s'avéra naturellement insuffisant. Trois types de fermenteurs spéciaux furent utilisés, qui permirent d'assurer une production suffisante. Ce fut d'abord des fermenteurs VAN DOOR dont les récipients de culture étaient de 100 litres, puis des fermenteurs CHEMAP, adaptés aux cultures aérobies, enfin des fermenteurs BIOLAFITTE d'une capacité de 600 à 1.200 litres. Il fallut naturellement revoir les problèmes d'agitation, d'aération, les adapter au nouveau matériel ; les locaux de l'Institut MERIEUX furent eux-mêmes transformés en vue de la production du vaccin. C'est ainsi que la production d'autres vaccins fut interrompue. On put ainsi utiliser le laboratoire vétérinaire des cultures anaérobies, employer du matériel déjà commandé qui devait équiper d'autres services. Les produits manquants furent demandés à l'Institut PASTEUR.

En moins de trois mois, un nouveau bâtiment fut construit et devint fonctionnel dès novembre 1974. Ce bâtiment abrita de nouvelles cuves de 500 et 1000 litres, et des centrifugeuses SHARPLES. (Toutes les centrifugeuses disponibles furent achetées ainsi qu'une ultracentrifugeuse MKII).

C'est donc un grand effort tant matériel qu'humain qui fut accompli par l'Institut MERIEUX.

Des mises au point techniques permirent d'améliorer les rendements.

Pour le polysaccharide méningococcique A, la durée de culture était de 12 heures à 36°C avec un pH final de $5,5 \pm 0,3$ et une moyenne de $5 \times 10,9$ germes par millilitre. On produisit ainsi 26.000 litres de culture, fournissant un peu moins de 1.000 doses humaines par litre.

Pour le polysaccharide C, une modification des pH permit de passer de 500 doses par litre (pH : $5,5 \pm 0,3$) à 580 doses par litre (pH : 5,8).

Messieurs AYME et PEYRON chargés du contrôle, ont dressé un rapide bilan de la vérification des lots.

“Sur 45 lots qui comprennent le A et le C, nous en avons rejeté 2 : l'un non satisfaisant au “drink test”, l'autre non satisfaisant en poids moléculaire, soit 4,44 %.

Parmi les lots, nous en avons 212 : 6 ont été refusés lorsque les tests de stérilité et de détermination du poids moléculaire n'étaient pas satisfaisants.”

Et de conclure :

“Voilà donc, selon des normes bien définies, des résultats portant sur toute une campagne industrielle de fabrication et les normes qui nous ont servi à établir ces résultats nous paraissent valables car elles encadrent le produit par des critères chimiques, physiques et bactériologiques très précis que l'on voudrait bien retrouver pour nombre de produits biologiques”.

C. Transport du vaccin et du solvant :

Le vaccin devait être conservé à -20°C pour des raisons de stabilité moléculaire. Il a donc fallu réaliser une véritable chaîne de froid de Lyon aux entrepôts brésiliens. Le réfrigérant adopté fut la neige carbonique.

Tableau 26 :

Commande de 60.000.000 doses. (+ 20.000.000).

Méningite/BRESIL

<i>Date envois</i>	<i>Quantités expédiées</i>	<i>Cumul</i>	<i>Solde à livrer sur 60.000.000 doses.</i>
31.12.74	2.500.000		57.500.000
7.1.75	1.273.400	3.773.400	56.226.600
15.1.75	2.100.000	5.873.400	54.126.600
18.1.75	1.052.800	6.926.200	53.073.800
22.1.75	1.314.900	8.241.100	51.758.900
23.1.75	1.758.900	10.000.000	50.000.000
5.2.75	1.113.900	11.113.900	48.886.100
11.2.75	1.858.800	12.972.200	47.027.800
18.2.75	1.813.700	14.785.900	45.214.100
25.2.75	3.948.900	18.734.800	41.265.200
5.3.75	1.265.200	20.000.000	40.000.000
11.3.75	1.300.000	21.300.000	38.700.000
18.3.75	4.100.000	25.400.000	34.600.000
25.3.75	4.600.000	30.000.000	30.000.000
2.4.75	1.000.000	31.000.000	29.000.000
8.4.75	2.859.300	33.859.800	26.140.800
15.4.75	3.200.000	31.059.800	22.940.200
22.4.75	2.940.200	40.000.000	20.000.000
29.4.75	4.000.000	44.000.000	16.000.000
6.5.75	2.696.600	46.696.000	13.303.400
13.5.75	1.534.000	48.230.600	11.769.400
20.5.75	2.053.100	50.283.700	9.716.300
27.5.75	3.400.000	53.683.700	6.316.300
3.6.75	4.316.300	58.000.000	2.000.000
10.6.75	1.628.600	59.622.600	371.400
17.6.75	371.400	60.000.000	0
17.6.75	2.708.350	2.702.350	17.291.650
25.06.75	5.057.000	7.765.350	12.234.650
2.7.75	4.346.400	12.111.750	7.888.250
8.7.75	3.943.100	16.054.850	3.945.150
16.7.75	2.090.200	18.145.050	1.854.950
22.7.75	1.854.950	20.000.000	cde soldée.

De LYON à PARIS, les transports furent effectués par les caravelles d'AIR INTER ou par camions frigorifiques. De PARIS au BRESIL, la Compagnie VARIG (Société Nationale Brésilienne) assurait une expédition par semaine, départ de PARIS le mercredi soir, arrivée à RIO le jeudi à 7 heures.

Pendant les 25 premières semaines de l'année 1975, chaque livraison contenait 3.500.000 doses de vaccin et de solvant correspondant, ce qui représentait un tonnage de 5.900 kg et un volume de 23 m³. L'ensemble était réparti en 128 colis, dont moitié dans un emballage contenant la neige carbonique et le vaccin.

Rien ne pouvait être improvisé. Des erreurs d'acheminement, une réservation manquée, une panne de cargo auraient entravé les expéditions. L'Institut suivait un emploi du temps très stricts. Suivons le programme d'une semaine :

- le vendredi, le Laboratoire précise les quantités disponibles
- le soir même, une réservation est faite à la compagnie aérienne
- confirmation en est donnée le lundi
- le mardi, les solvants partent sur PARIS par vols réguliers ou par la route.
- le mercredi à 5 heures, les vaccins sont placés dans les colis réfrigérés à la neige carbonique. Comme pour les solvants, le transport vers PARIS s'effectue par voie aérienne régulière ou par la route.
- le mercredi soir, l'avion cargo charge l'ensemble des colis, et la compagnie VARIG achemine le tout sur RIO de JANEIRO.
- le lendemain matin, les formalités de douane terminées, les colis sont transportés en chambre froide.

Les expéditions cessèrent le 25 juillet 1975, puis 10 millions de doses furent réexpédiées en octobre. Ce furent donc 90 millions de doses qui partirent en 1975 auxquelles il faut ajouter les 10 millions de 1974.

1. Emmagasinage du vaccin :

A son arrivée de FRANCE, le vaccin était stocké à moins 20°C dans les chambres froides industrielles de RIO de JANEIRO, puis expédié dans les différentes villes par colis réfrigérés à la neige carbonique. Il pouvait alors être mis à la disposition des centres médicaux qui le conservaient à une température de -4 à $+4$ °C, en boîtes de polyéthylène placées dans de la glace. L'utilisation rapide, la grande demande en vaccin firent qu'aucune détérioration par la chaleur ne se produisit. Néanmoins, des prélèvements étaient exécutés régulièrement et donnés à analyser à l'Institut MERIEUX qui vérifiait le degré de dépolymérisation éventuelle du polysaccharide.

2. Conditionnement et transport du vaccin jusqu'aux postes :

Des fioles de 50 doses (prévues initialement pour les Ped'o Jets) furent remplacées grâce à l'emploi d'un adaptateur à 2 aiguilles, par des fioles de 100 doses d'où diminution des heures de travail et des risques de contamination.

D'autre part, il ne fut préparé que 2 fioles à la fois par Ped'o Jet afin d'éviter les gaspillages et de faire subir de trop grandes variations de température au vaccin. Les 2 fioles étaient placées dans des boîtes réfrigérées à la glace moins d'une heure avant leur emploi.

Le transport de ces fioles jusqu'aux centres de distribution et postes de vaccination s'effectuait par les moyens les plus divers adaptés aux conditions locales. La plupart du temps des camions

frigorifiques étaient utilisés avec emploi de glace ordinaire ou neige carbonique suivant la durée du trajet.

Il avait fallu naturellement planifier au maximum ces transports.

3. *Les communications :*

Toute cette distribution planifiée ne pouvait fonctionner sans un système de transmission parfait entre équipes, centres de distribution, centres d'entretien du matériel et l'administration.

Dans SAO PAULO, 96 voitures radio, la plupart fournies par la Police, furent utilisées, mais on dut ajouter des fréquences nouvelles aux fréquences habituelles.

En AMAZONIE, ce fut un avion qui assura les télécommunications. Il fonctionnait à la manière d'un satellite.

"Le réseau de radio communication a dû être considérablement augmenté car il était utilisé par des gens sans aucune expérience et les messages n'étaient pas aussi courts et objectifs qu'il aurait été souhaitable. De plus, la tentation était grande d'amorcer une conversation : l'enthousiasme et l'émulation le rendaient pardonnable". (Dr. MACHADO).

4. *L'injection du vaccin :*

Un Ped'o jet bien réglé assurait 100 doses par flacon avec des écarts de 95 à 105 doses.

La vitesse de vaccination variait considérablement suivant les opérateurs. Le rendement le plus grand était obtenu par les vaccinateurs du SOCAM (Super intendencia de campanhas) qui faisaient partie des services de médecine préventive.

Les réactions observées chez les patients étaient pratiquement inexistantes. Les infections cutanées furent rares alors que par les méthodes traditionnelles on aurait risqué beaucoup plus d'abcès et de phlegmons. On pense que la vitesse d'injection et la forte pression produisaient une stérilisation de la peau (Dr LAPEYSSONNIE : 2e rapport à l'OMS).

A SAO PAULO, 18 % des vaccinés présentaient des phénomènes qui disparaissaient en 24 heures et beaucoup plus rarement en 48 heures, un léger érythème parfois une réaction oedémateuse au niveau du point d'inoculation.

D. *La campagne de vaccination générale :*

Vacciner toute la population dans le temps le plus court était une tentative de réduire le nombre des porteurs et par là même protéger la population de l'épidémie.

Des petites campagnes rapidement exécutées avaient eu pour but d'étudier le moyen de sensibiliser la population à la vaccination.

Il fallait donc prévoir le rendement des équipes, les rapports avec la population, la localisation des équipes, leurs déplacements, leur logement, leur transport, les communications, le stockage et la distribution du vaccin, la supervision, la division territoriale, l'utilisation des moyens de communication de masse, le ravitaillement des équipements (Discours de S.E. MACHADO – GENEVE

le 27 octobre 1975).

Après plusieurs essais, il fut possible d'établir un rendement minimum de 1.500 vaccinations à l'heure par équipe.

Comme le dit le Général LAPEYSSONNIE dans son rapport à l'OMS : "La réussite de la campagne de vaccination était due à 3 facteurs principaux :

- une préparation minutieuse
- une logistique rigoureuse
- et la coopération active de la population".

La campagne de vaccination dans l'Etat de SAO PAULO fut placée sous le commandement des autorités militaires. Un général brésilien avait les pleins pouvoirs pour réussir l'opération.

Dès le mois de mars 1975, c'est-à-dire un mois avant la campagne de vaccination massive, les mouvements de population furent étudiés par des spécialistes : horaires des trains, des autobus, principales voies empruntées par les taxis, heures d'affluence dans le centre des villes, heures de sortie des bureaux. Il fallait d'abord essayer de chiffrer les déplacements urbains et par cela même de déterminer les emplacements à choisir pour l'installation des équipes de vaccination. Il fallait éviter les zones congestionnées afin de permettre un approvisionnement facile et rapide en vaccin de tous les postes et de faciliter au maximum les opérations de surveillance.

Un plan de la région du Grand SAO PAULO fut dressé. Il ne tenait pas compte des divisions administratives existantes, mais s'efforçait de faciliter les mouvements de population, la diffusion des renseignements à tous moments et tenait compte du réseau routier, des groupements humains.

Le territoire fut divisé en secteurs, chaque secteur en noyaux. Chaque noyau servait de point d'appui aux postes de vaccination. Il pouvait exister 15 de ces derniers par noyau.

Chaque poste de vaccination était constitué par un vaccinateur, un aide chargé de l'approvisionnement en vaccin, un agent chargé de l'information près de la population, un aide-soignant et un chauffeur. En général, l'aide pouvait remplacer si besoin était, le vaccinateur.

Pour l'information, l'orientation de la population, pour les soins annexes, il fut fait fréquemment appel à des volontaires : agents de Police, militaires, scouts, clubs locaux, membres de l'enseignement, infirmiers et même personnalités politiques.

Le vaccinateur, son aide et le chauffeur étaient des professionnels dépendant du service provincial de santé.

Les essais effectués auparavant, au cours d'opérations ponctuelles, avaient permis d'espérer un rendement de 1500 vaccinations à l'heure. On avait même atteint avec un personnel d'élite le rendement de 5 000 vaccinations à l'heure, mais dans des conditions un peu exceptionnelles. Il est évident que le niveau culturel de la population intervenait dans ce rendement : nettement plus fort dans les villes que dans les campagnes.

L'informateur avait un rôle très important : il lui fallait organiser la file des "patients", faire préparer les bras avant de s'approcher du vaccinateur, rassurer le public, répondre à toutes les questions

que l'on pouvait lui poser, éviter que le public ne retarde le vaccinateur et enfin essayer de faire régner une certaine bonne humeur.

Le rendement maximum était obtenu quand l'informateur avait lui-même une expérience de vaccinateur. On pouvait alors obtenir une équipe de 3 personnes pouvant se relayer et travailler avec un minimum de fatigue pendant 10 à 12 heures par jour.

Le gouvernement avait surveillé la qualité du personnel et avait tenu à ce que tous aient une base technique. C'est ainsi que beaucoup pouvaient assurer l'entretien et même les réparations simples des Ped'o jets, évitant ainsi des pertes de temps considérables en l'attente d'un réparateur spécialisé.

Les Ped'o jets n'avaient pas été conçus pour un travail aussi intensif, il fallait remplacer certaines pièces usagées tous les 10 ou 15 000 vaccinations. Le gouvernement avait mis en place des équipes spécialisées dont l'instruction avait été prioritaire. Des ateliers existaient dans les secteurs les plus importants. Pour le reste du territoire, des ateliers centraux assuraient l'entretien du matériel pour tout un secteur et travaillaient par équipe 24 heures sur 24. Les équipes de vaccination étaient donc en principe déchargées du gros entretien.

À l'intérieur d'une équipe, on avait étudié minutieusement le rôle et la place de chacun, de façon à obtenir un rendement maximum. De même un grand soin avait été apporté à l'étude de la configuration des locaux : nombre d'issues, leurs positions, leurs dimensions. Des expériences, des évaluations avaient été faites permettant de connaître le "débit" des postes standard.

Les trottoirs étaient d'excellents emplacements, l'équipe s'accolant aux murs, mais la pluie, le soleil réduisaient les possibilités de vacciner en plein air.

Ce n'était pas dans les locaux hospitaliers très encombrés que l'on trouvait les meilleurs emplacements, mais dans les clubs, les associations culturelles, récréatives, sportives, voire les églises.

La vie même de l'équipe, son logement avaient été codifiés de façon à offrir à chacun un repos suffisant. Le réveil avait lieu entre 4 et 5 heures, suivi de la préparation rapide du matériel. Repos, coucher étaient imposés de la même façon.

En zone rurale, le logement était très souvent un campement. Tous les quinze jours l'équipe bénéficiait d'une permission lui permettant de rejoindre les familles, avec transport assuré.

La participation de la population.

Le public avait été impressionné par la mortalité de l'épidémie et même envahi par la crainte (6000 morts en l'espace de quelques mois). Tous les moyens furent employés pour l'alerter, et non seulement le préparer à accepter une vaccination générale, mais à participer activement pour assurer le succès de l'opération.

L'esprit, le niveau culturel, les particularités régionales, sociales entrèrent en ligne de compte et permirent d'adapter le mieux possible la propagande à tous les cas.

Tout fut employé : presse, télévision, radio. Dans les zones rurales éloignées des centres, on distribua des tracts par avion.

L'affluence aux postes de vaccination permettaient d'apprécier l'impact de la propagande et dans certains cas d'y remédier.

Les slogans employés différaient d'un milieu social à l'autre : "le vaccin ou le cercueil" – "Rappelez-vous l'hiver 1974" – "Fermez les portes de votre ville au méningocoque" – "Nous pouvons vous sauver la vie : tout ce que nous vous demandons c'est votre bras pendant une minute" etc ...

Une chanson, dont les paroles étaient une véritable leçon d'éducation médicale, fut composée par un vaccinateur. Une célèbre chanteuse de télévision l'interpréta et les enregistrements furent retransmis par tous les postes émetteurs.

Quand un poste de vaccination était installé dans une rue, sur un trottoir, la chanteuse interprétait la chanson : la foule était attirée par la vedette et le tout permettait de travailler dans la bonne humeur.

La réussite de la campagne reposait sur un abord psychologique de la population. Il fallait vacciner sans troubler le rythme de vie de la foule.

Le public avait compris que l'affaire était sérieuse, d'où sa docilité et même son enthousiasme. L'ampleur de la campagne entreprise avait été acceptée et avait facilité sa réussite.

"A SAO PAULO, la population fut vaccinée pendant ses déplacements, sans provoquer d'arrêts de travail. Il était pratiquement impossible de sortir du travail, des usines, des bureaux, des écoles des gares, des stations d'autobus ou de métro sans rencontrer un poste de vaccination". (Schéma 27.)

E. Les différentes campagnes de vaccination :

La vaccination de 90 millions de personnes réparties sur un territoire de 8,5 millions de km², pendant 10 mois, a exigé le morcellement du programme d'ensemble et son adaptation à des cas particuliers en montant des opérations séparées.

Voyons l'adaptation de la méthode à différentes régions :

A SAO PAULO, la vaccination s'est effectuée en quatre jours. Ce furent 10 millions de personnes qui furent touchées, auxquelles on peut ajouter 300 000 autres le 5^e jour. Cette opération a mobilisé 1 329 auxiliaires, 712 Ped'o jets, 700 voitures, 8 camions frigorifiques, 2 hélicoptères.

L'opération "*Chapeu de Couro*" dans le Nord-Est a couvert 1 100 000 km² et 9 500 000 habitants furent vaccinés en 18 jours, mobilisant 350 hommes et 129 voitures. Les équipes parcouraient en moyenne près de 2 000 km par jour.

En AMAZONIE, l'opération "sering veiro" couvrait 3 500 000 km². Afin d'atteindre les points les plus éloignés, on utilisa les jeeps et les bateaux de l'armée, des vedettes, des pirogues et des avions. Il y eut 3 200 000 vaccinés en un mois, parmi lesquels de nombreux Indiens.

Opération "coup de poing" à CURITIBA :

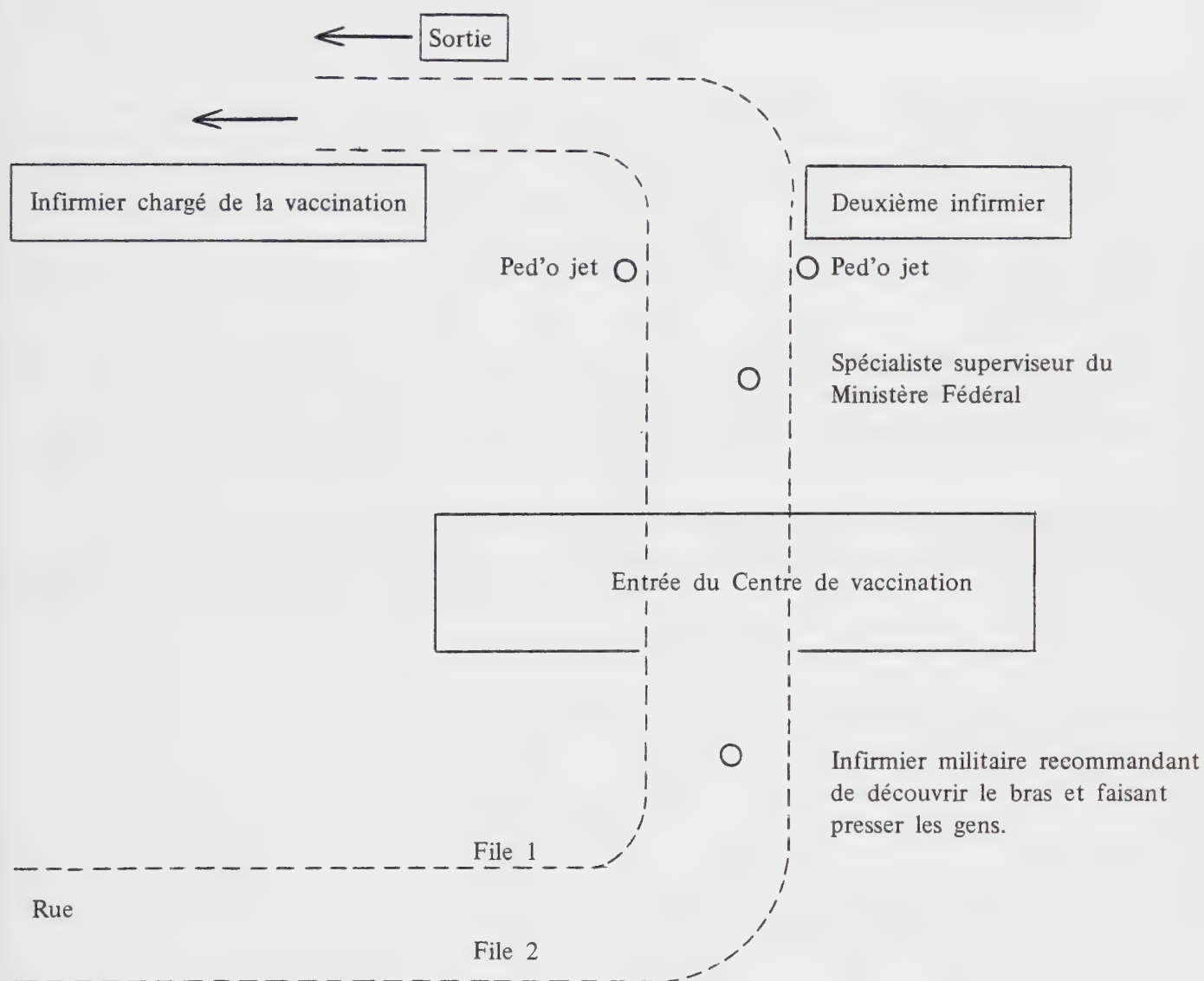
Une première campagne de vaccination avait eu lieu en novembre 1974, avec du vaccin A.

Elle fut suivie, 40 jours plus tard, en janvier 1975 d'une deuxième campagne effectuée avec du vaccin C. 80 % de la population avait été touchés (soit environ 600 000 habitants).

A cette époque, on nota une rapide chute du taux de la MCS chez les vaccinés. Cette fréquence

Schéma 27 :

Exemple de poste de vaccination (CURITIBA) :



passait de 137,28 pour 100 000 habitants à 11,20 en l'espace de 17 semaines.

Mais cette vaccination incomplète fut suivie d'une reprise de l'épidémie. L'organisation n'avait pas été parfaite et d'importants mouvements de la population faussaient les résultats.

Une nouvelle campagne à vaccin bivalent fut décidée ; elle débuta le 5 novembre 1975 à 7 heures du matin. Il fallait vacciner près 700 000 personnes en deux jours. Un millier de personnes formait l'effectif nécessaire : fonctionnaires du secrétariat à la Santé de l'Etat de PARANA, des volontaires, des scouts, des infirmiers militaires et la police. 23 centres de vaccination furent créés, avec 63 Ped'o jets et 200 véhicules.

Le 5 novembre à 8 heures du matin, ce fut la vaccination des autorités : gouverneur, généraux, archevêque, corps diplomatique, etc ... qui eut lieu au palais du gouverneur (Palacio de Iguazu) en présence du Ministre de la Santé. Celui-ci se rendit ensuite dans les 23 centres, vaccinant parfois lui-même. A midi, le chiffre de 200 000 vaccinés était atteint.

La semaine précédente avait eu lieu la préparation psychologique et la sensibilisation de la population à l'opération.

Le vaccin provenait par avion de BRASILIA. Il était entreposé à CURITIBA. Dès le samedi 25, à 4 heures du matin, les 23 centres étaient approvisionnés. Chaque centre possédait une équipe chargée de la dilution. Le vaccin ainsi préparé était apporté d'heure en heure aux infirmiers chargés de la vaccination qui furent toujours un minimum de 2 par poste.

Le public n'attendait pas plus de 10 minutes. Un poste battit les records : celui de la bibliothèque municipale avec 32 000 vaccinés le premier jour. Mais le lendemain, un autre poste, celui du secrétariat à la Santé, parvenait à 41 650 personnes.



CHAPITRE III

RESULTATS DE LA VACCINATION ANTI-MENINGOCOCCIQUE AU BRESIL

Principaux résultats obtenus entre les populations vaccinées et non vaccinées :

Il est bien évident que pendant la campagne de vaccination, il ne fut pas possible d'étudier les résultats de cette dernière en comparant ses effets dans des groupes sélectionnés puisqu'elle était générale. Pour étudier son influence, il faut donc se baser sur trois critères :

- 1) fréquence totale de la maladie, avant et après la vaccination
- 2) fréquence de la maladie chez les vaccinés et les non vaccinés
- 3) taux de mortalité chez les vaccinés et les non vaccinés.

En raison de son équipement médical, de l'importance de l'épidémie, c'est dans le District de SAO PAULO que les résultats obtenus furent le mieux mis en évidence.

Le Docteur José da SILVA QUEDES publia l'ensemble des données recueillies.

1. Fréquence de la maladie avant et après la vaccination :

Le Centre d'Information de la Méningite, créé en août 1974, permettait de faciliter les diagnostics et de suivre le développement de la maladie au jour le jour. C'est lui qui a fourni les renseignements ci-après et facilité la distinction entre les types étiologiques de l'épidémie.

Le graphique n° 28, établi pour le district de SAO PAULO, montre que l'épidémie "C", se développe en "dents de scie" de 1971 à 1975, avec un maximum fin 1974 et une chute rapide début 1975. L'épidémie de type A n'apparaît qu'en 1974 pour un développement important fin 1974 et décroît parallèlement à l'épidémie C au début de l'année 1975.

Le graphique n° 29 montre, par une étude mensuelle du nombre de cas de méningites type C, étude portant sur les années s'échelonnant de 1971 à 1975, que les mois d'hiver voient une recrudescence nette de l'épidémie sauf pour l'année 1975 après la campagne de vaccination. La phase de déclin est parfaitement mise en évidence au cours de l'automne 1975.

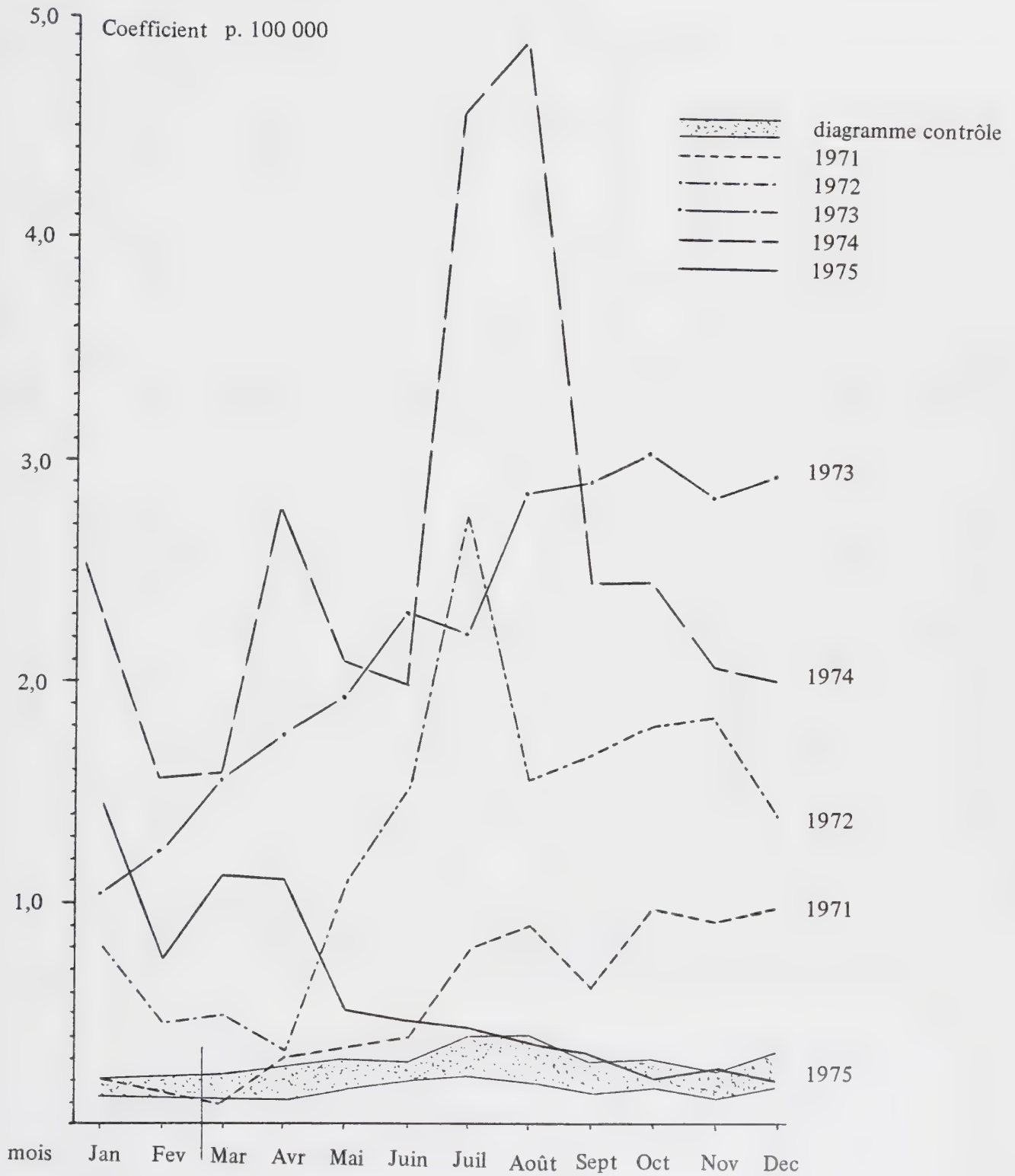
Sur le tableau n°30 (cadre A), l'analyse du nombre d'enfants atteints par la maladie âgés de moins d'un an, nous remarquons que :

au cours de l'année 1971, début de l'épidémie, le pourcentage diminua considérablement. Il fut stable durant l'année 1972 et 1973 puis diminua encore en 1974.

Graphique 29 :

Méningite méningococcique de 1961 à 1975.

Coefficient de morbidité à SAO PAULO :



Origine : secrétariat de la Santé.

Tableau 30 :

Pourcentage des cas de méningite (1967-1969 - 1971-1975).

Ville de SAO PAULO :

Année Age	1967 à 1969		1971		1972		1973		1974	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1	23	30,0	59	14,4	151	14,9	252	13,9	792	6,6
1 - 6	25	32,6	139	33,9	340	33,5	608	33,4	3818	32,0
7 - 14	14	18,3	115	28,0	242	23,8	441	24,3	2338	19,5
15 - 19	7	9,1	34	8,9	88	8,7	181	10,0	1344	11,2
20 - 29	4,3	5,6	42	10,2	120	11,8	207	11,4	2065	17,4
30 - 39	1,3	1,7	12	2,9	36	3,5	45	2,5	716	6,0
40 - 49	0,7	0,9	7	1,7	14	1,4	30	1,7	413	3,5
50 +	1,3	1,7	2	0,5	19	1,9	43	2,4	434	3,6
ignorés	—		—		3	0,3	11	0,6	22	0,2
TOTAL	76	100,0	410	100,0	1016	100,0	1818	100,0	11961	100,0

Cadre A.

Mois Age	Janvier à Avril		Avril		Mai		Mai à Décembre	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1	64	11,5	26	13,3	24	9,0	728	6,4
1 - 6	187	33,5	63	32,2	68	25,3	3632	31,8
7 - 14	140	25,1	36	18,5	62	23,1	2198	19,3
15 - 19	60	10,8	28	14,4	31	11,6	1284	11,3
20 - 29	79	14,2	30	15,4	57	21,3	1986	17,4
30 - 39	12	2,2	5	2,6	14	5,2	704	6,2
40 - 49	7	1,3	3	1,5	8	3,0	424	3,7
50 +	8	1,4	4	2,1	4	1,5	426	3,7
ignorés							22	0,2
TOTAL	557	100,0	195	100,0	268	100,0	11404	100,0

Cadre B

Dans la partie B du même tableau, en 1974, la fréquence totale de la maladie diminua à partir d'avril, mai ; on sait, par ailleurs, que ce fut l'époque de la croissance du taux du séro groupe A de la méningite.

Le graphique n° 31 donne le nombre de cas de méningites dans le district de SAO PAULO pendant les années 1974 et 1975. Le maximum de cas se situe en août, septembre et octobre 1974. La courbe chute en fin 1974, chute qui se poursuit début 1975. Une brusque recrudescence en avril semble stoppée par l'opération vaccination.

Le graphique n° 32 montre des faits identiques, mais en séparant l'influence des deux sérogroupes. On voit que chaque année l'épidémie se développe au début des mois d'avril (mois marqué A sur les graphiques) mais qu'en 1975 ce même mois (époque de la vaccination massive) voit décroître l'épidémie.

Le tableau n° 33 détaille ce phénomène en répartissant les cas selon l'âge des malades.

Les graphiques du tableau 34 - 35 montre le nombre de cas de la MCS pendant les années 1974 et 1975 en tenant compte de l'âge des malades et de l'existence ou non de la vaccination à partir d'avril 1975. Dans tous les groupes d'âge, on remarque un maximum de cas pendant l'année 1974, avec une chute début 1975. Cette chute s'amplifie dès la campagne de vaccination, sauf chez les non vaccinés.

2. Comparaison de la fréquence de la MCS chez les sujets vaccinés et non vaccinés :

C'est de l'étude du district de SAO PAULO que nous tirerons les pourcentages de fréquence de MCS chez les sujets vaccinés et non vaccinés.

Le tableau n° 36 donne les pourcentages de vaccinés dans la population en fonction de l'âge. Il a été établi en tenant compte du nombre de doses employées par rapport à la population totale.

La moyenne générale est 96 % environ de vaccinés pour les sujets âgés de 1 an et plus. Il n'est que de 20,50 % pour les sujets de moins de 1 an.

Une enquête effectuée de maison à maison en septembre 1975 permet de plus de vérifier ces proportions et d'établir le risque relatif entre les deux groupes (Tableaux n° 37 et 38).

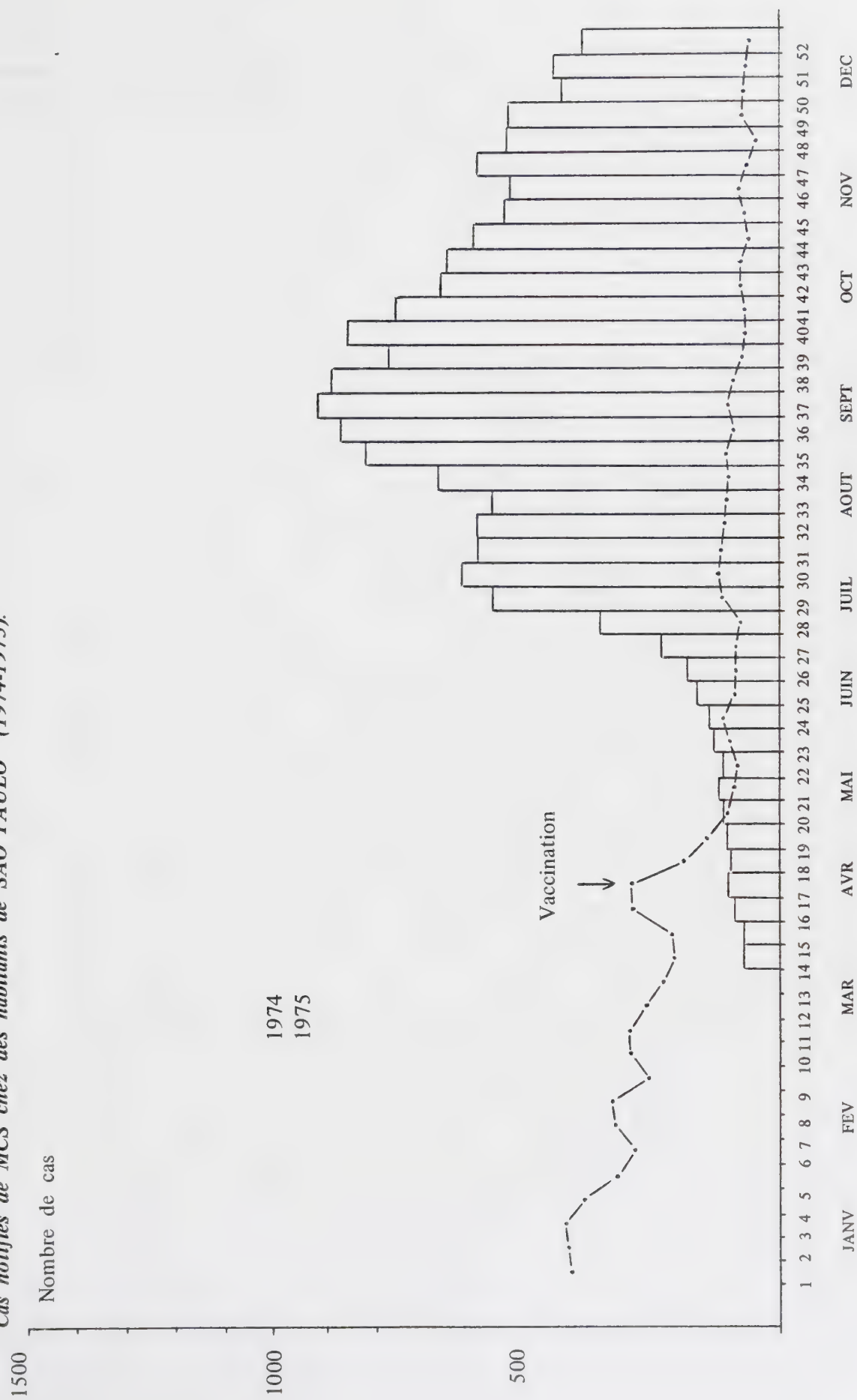
L'évolution du nombre d'admissions pour MCS dans les hôpitaux de SAO PAULO est significative. Au total, 8.171 cas de MCS furent déclarés en 1975. Le diagnostic étiologique fut établi de façon certaine dans 94 % des cas. Au mois d'avril : 1.082 cas déclarés, en mai : seulement 486 après la campagne de vaccination.

Le tableau n° 39 donne les coefficients de morbidité pour 100.000 habitants chez les sujets vaccinés et non vaccinés. Le nombre de non vaccinés est calculé en tenant compte du fait que les enfants de moins de six mois n'étaient pas vaccinés.

Le tableau n° 40 qui tient compte de ce fait montre la chute nette des cas de MCS chez les vaccinés à partir d'avril 1975.

Graphique 31 :

Cas notifiés de MCS chez des habitants de SAO PAULO (1974-1975).



Graphique 32 :

Morbidité de la MCS à SAO PAULO, de 1971 à 1975.

Coefficient pour 100 000 habitants.

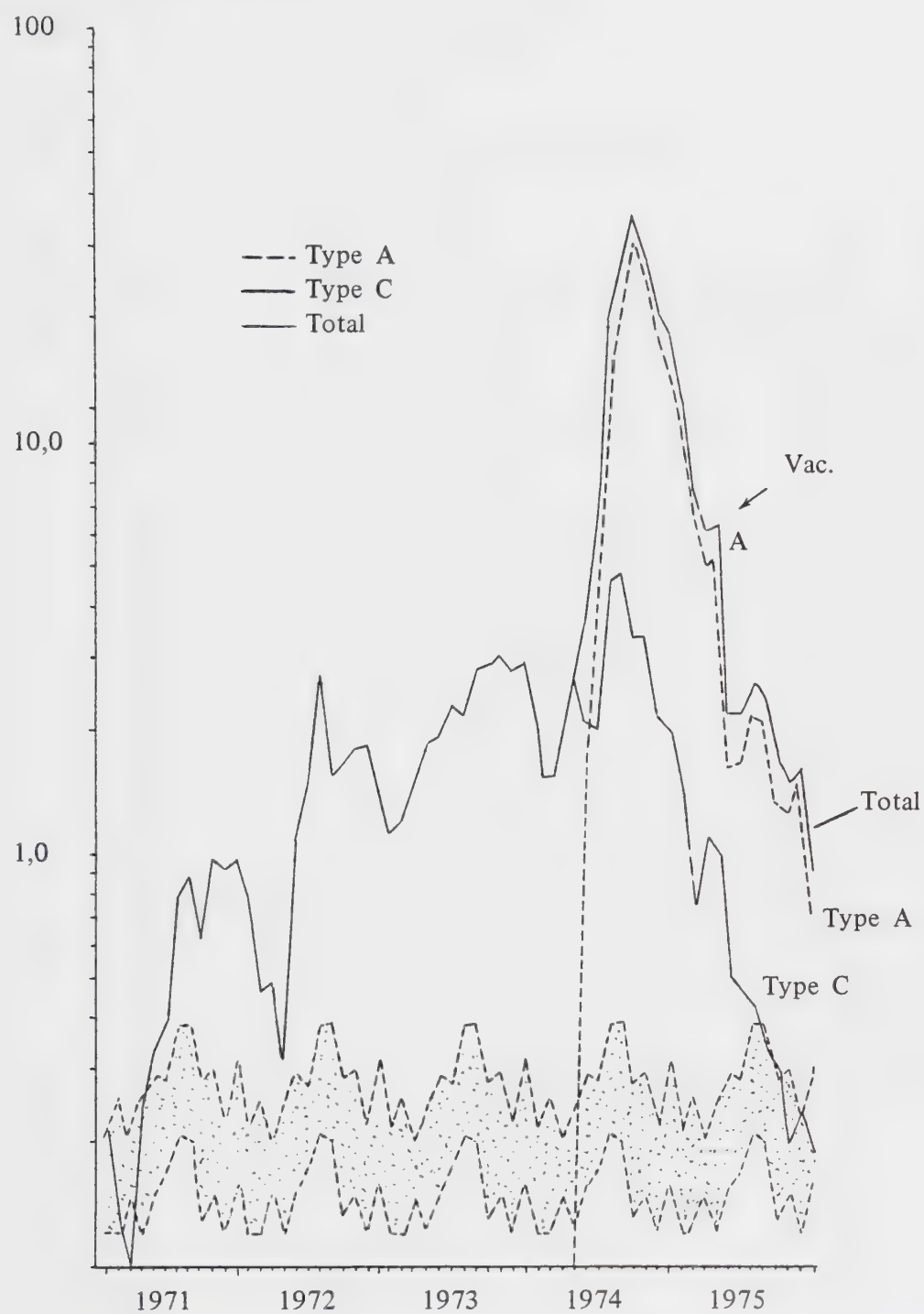


Tableau 33 :

Nombre de cas et pourcentage par tranche d'âge et au cours des différentes périodes de l'année 1975 :

	Janvier à Avril		Avril		Mai		Mai à Décembre	
	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%
< 1	263	10,6	47	10,3	41	24,7	250	22,0
1 - 6	762	30,7	128	28,0	40	24,1	331	29,3
7 - 14	424	17,1	89	19,5	23	13,9	150	13,2
15 - 19	285	11,5	60	13,1	13	7,8	90	7,9
20 - 29	395	15,9	72	15,8	19	11,5	147	13,0
30 - 39	151	6,1	34	7,4	14	8,4	65	5,8
40 - 49	103	4,1	14	3,1	8	4,8	38	3,3
50 +	98	3,9	13	2,8	6	3,6	56	4,9
Ignorés	2	0,1	—	—	2	1,2	7	0,6
TOTAL	2483	100,0	457	100,0	506	100,0	1135	100,0

Tableaux 34 et 35

Courbe des cas de MCS par groupe d'âge chez des sujets vaccinés et non vaccinés par le polysaccharide A*

SÃO PAULO - Avril 1974 - Septembre 1975.

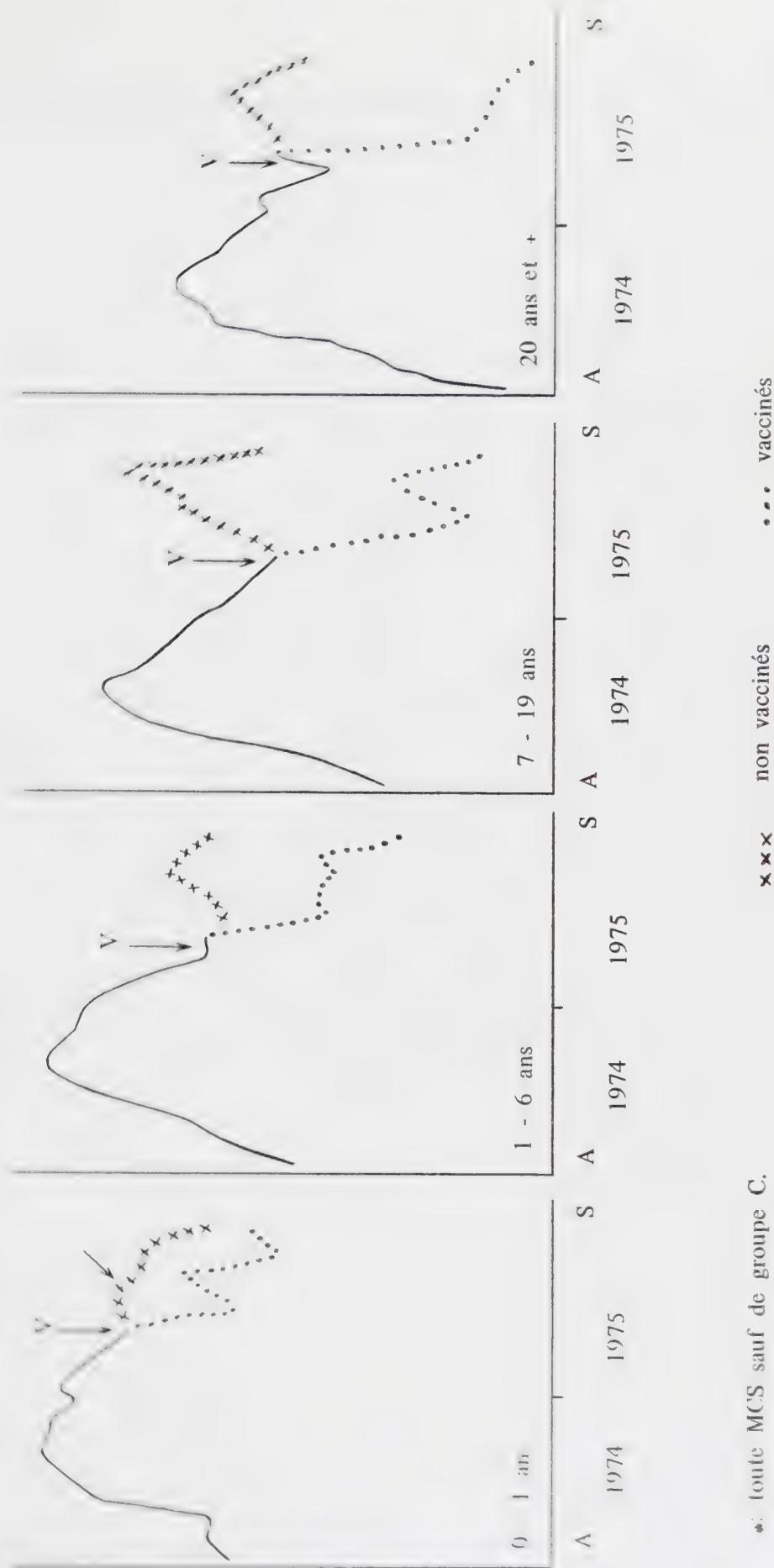


Tableau 36 :

Proportion des personnes vaccinées contre la méningite à méningocoque, selon l'âge.

SAO PAULO - 1975.

Age (en années)	Pourcentage de vaccinés en Septembre 1975
< 1*	20,54
1	94,74
2	95,85
3	93,98
4	95,73
5 - 6	97,12
7 - 9	96,86
10 - 14	97,99
15 - 19	96,98
20 - 29	95,59
30 - 39	96,05
40 - 49	95,79
50 - +	93,10
TOTAL	94,44

* (< 7 mois lors de
la vaccination).

95,97 %
(excluant les enfants de
moins de 1 an).

Tableau 37 :

*Résultats de l'enquête d'estimation de la population vaccinée contre la méningite méningococcique.
SAO PAULO - 1975.*

Population estimée par la Municipalité	(D.E.E.) : 7.394.823
Nombre de visites à domicile :	2.401
Nombre de personnes rencontrées :	10.352
Estimation de l'échantillon :	1/700 domicile
Population estimée d'après l'étude : 700 x 10.352 :	7.246.000
Erreur d'estimation de vaccination	0,3 %
C (93,81 < p < 95,04) : 95 % (population totale)	
C (95,17 < p < 96,57) : 95 % (excluant les enfant de moins de 1 an).	

Enquête réalisée la 2ème semaine de Septembre.

Tableau 38 :

Coefficients de morbidité entre vaccinés et non vaccinés contre la méningite méningococcique dans la population générale ayant plus de 6 mois en Avril et plus d'un an en Novembre :

Mois	Vaccinés		Non vaccinés		Total	
	Nbre de cas	Coef.	Nbre de cas	Coef.	Nbre de cas	Coef.
Avril		—	—		476	6,51
Mai	88	1,26	34	9,62	137	1,87
Juin	80	1,15	29	8,21	124	1,69
Juillet	94	1,35	47	13,30	160	2,19
Août	93	1,34	44	12,45	145	1,98
Septembre	68	0,98	27	7,64	105	1,44
Octobre	53	0,76	24	6,79	88	1,20
Novembre	62	0,89	19	5,38	101	1,38
Décembre	44	0,63	6	1,70	59	0,81

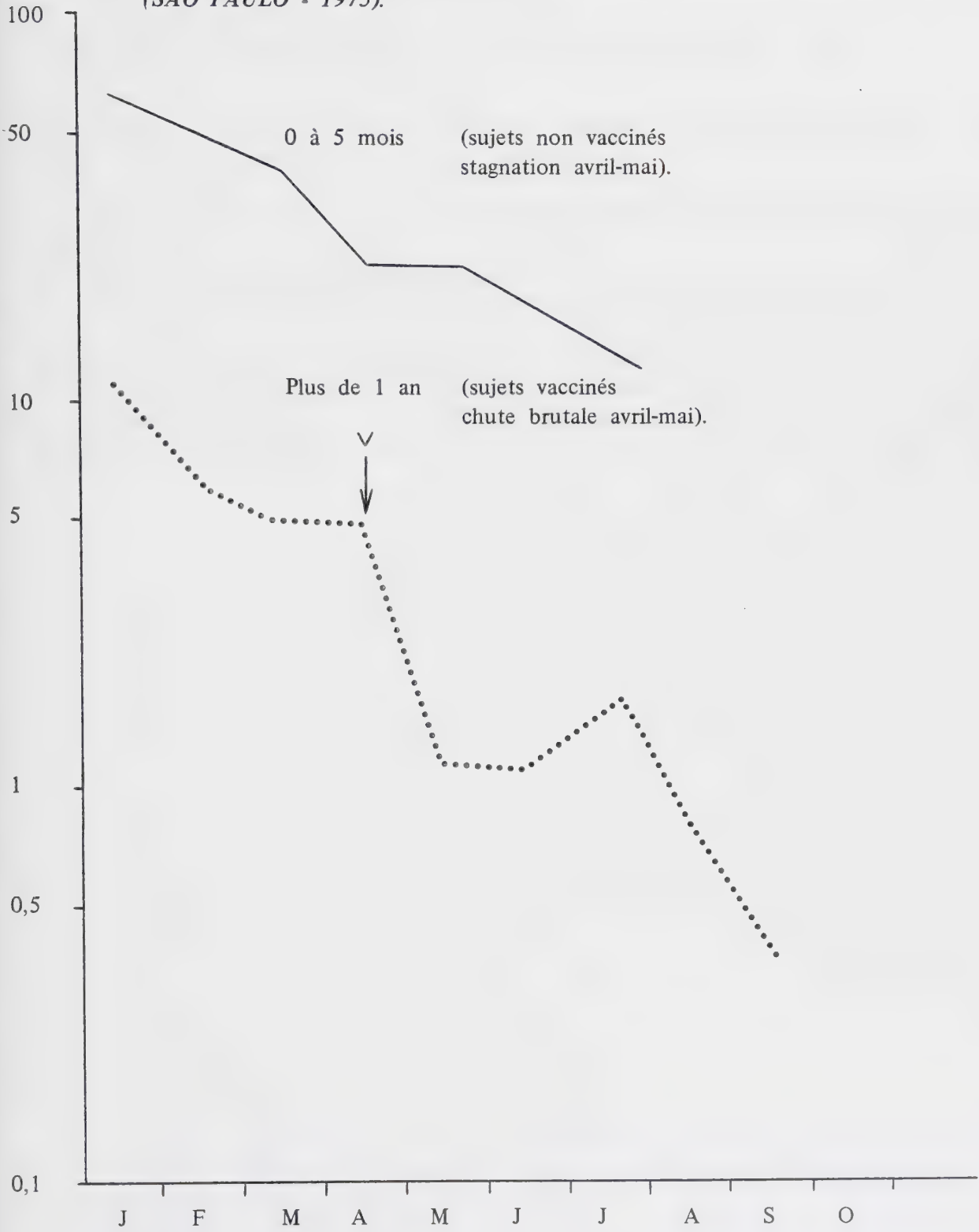
Tableau 39 :

Comparaison des coefficients de morbidité pour 100.000 habitants chez les sujets vaccinés et non vaccinés.
 (SAO-PAULO - 1975).

	Sujets vaccinés	Sujets non vaccinés
Mai	1,26	9,62
Juin	1,15	8,21
Juillet	1,35	13,20
Août	1,34	12,45
Septembre	0,98	7,64
Octobre	0,76	6,79
Novembre	0,89	5,38
Décembre	0,63	1,70

Tableau 40 :

MCS – Comparaison du nombre de cas / 1000.000 habitants sur 2 groupes d'âge différents.
(SAO PAULO - 1975).



V : vaccination

Les tableaux n° 41, 42, 43, 44, 45 montrent le taux de mortalité entre les vaccinés et les non vaccinés ainsi que les risques relatifs de mortalité, le nombre de cas prévus et observés de MCS de différente étiologie.

Le tableau 46 a et b en est un résumé.

Les résultats des études de CURITIBA et de RIO de JANEIRO sont regroupés dans le tableau et le graphique 47 et 48.

L'ensemble de ces différentes données démontre formellement que le vaccin bivalent A + C a produit un effet de protection excellent sur la population.

- 1) le taux de la maladie dans la population de SAO PAULO a chuté dès la fin de la campagne de vaccination ;
- 2) la répartition par groupe d'âge changea ;
- 3) la proportion des décès fut nettement plus forte chez les non vaccinés que chez les vaccinés.

Mais la rapidité d'évolution de la maladie et de l'épidémie fait penser que le vaccin agit comme un auxiliaire dans une réaction d'immunisation naturelle de la population, témoin le faible taux de maladie chez les jeunes de 7 à 14 ans déjà vaccinés pendant l'année 1974 à SAO PAULO, de même la forte mortalité atteignant les enfants de moins d'un an qui n'étaient pas vaccinés en 1975.

Tableau 41 :

coefficient de morbidité et de mortalité avec les vaccinés et non vaccinés. Calcul du risque relatif chez les habitants de SAO PAULO ayant plus de 6 mois lors de la vaccination en Avril (année 1975) :

Méningite à méningocoque et méningococcémie :

Mois	Non vaccinés			Vaccinés				
	Nbre de cas	Coefficient	Mortalité	Nbre de cas prévus	Nbre de cas observés	Coefficient	Mortalité	Risque relatif
Mai	34	9,62	11,8	678	88	1,26	12,5	7,63
Juin	29	8,21	24,1	579	80	1,15	5,0	7,14
Juillet	47	13,30	12,8	938	94	1,35	11,7	9,85
Août	44	12,45	18,2	878	93	1,34	5,4	9,29
Septembre	27	7,64	11,1	539	68	0,98	14,7	7,80
Octobre	24	6,79	4,2	479	53	0,76	9,4	8,93
Novembre	19	5,38	5,3	379	62	0,89	4,8	6,04
Décembre	6	1,70	16,7	120	44	0,63	2,3	2,70
TOTAL	230	65,09	13,7	4589	582	8,36	8,6	7,79

Tableau 42 :

coefficient de morbidité et de mortalité avec les vaccinés et non vaccinés. Calcul du risque relatif chez les habitants de SAO PAULO ayant plus de 6 mois lors de la vaccination en Avril (année 1975) :

Méningite méningococcique Type A :

Mois	Non vaccinés			Vaccinés				
	Nbre de cas	Coefficient	Mortalité	Nbre de cas prévus	Nbre de cas observés	Coefficient	Mortalité	Risque relatif
Mai	18	5,09	16,7	359	21	0,30	9,5	16,97
Juin	13	3,68	---	259	28	0,40	---	9,20
Juillet	28	7,92	7,1	559	33	0,47	3,0	16,85
Août	27	7,64	11,1	539	37	0,53	---	14,42
Septembre	9	2,55	---	180	24	0,34	12,5	7,50
Octobre	15	4,24	---	299	23	0,33	4,3	12,85
Novembre	5	1,41	---	100	25	0,36	---	3,92
Décembre	3	0,85	---	60	14	0,20	---	4,25
TOTAL	118	33,39	6,8	2354	205	2,94	3,41	11,46

Tableau 43 :

coefficient de morbidité et de mortalité avec les vaccinés et non vaccinés. Calcul du risque relatif chez les habitants de SAO PAULO ayant plus de 6 mois lors de la vaccination en Avril (année 1975).

Méningococcémie :

Mois	Non vaccinés			Vaccinés				
	Nbre de cas	Coefficient	Mortalité	Nbre de cas prévus	Nbre de cas observés	Coefficient	Mortalité	Risque relatif.
Mai	1	0,28	100,0	20	8	0,11	25,0	2,55
Juin	4	1,13	100,0	80	11	0,16	9,1	7,06
Juillet	7	1,98	57,1	140	16	0,23	37,5	8,61
Août	4	1,13	75,0	80	12	0,17	25,0	6,64
Septembre	6	1,70	33,3	120	12	0,17	50,0	10,0
Octobre	3	0,85	33,3	60	4	0,06	50,0	14,17
Novembre	2	0,57	50,0	40	3	0,04	33,3	14,25
Décembre	—	—	—	—	9	0,13	11,1	—
TOTAL	27	7,64	59,3	539	75	1,08	29,3	7,07

Tableau 44 :

coefficient de morbidité et de mortalité avec les vaccinés et non vaccinés. Calcul du risque relatif chez les habitants de SAO PAULO ayant plus de 6 mois lors de la vaccination en Avril (année 1975) :

Autres méningites d'étiologies non spécifiées :

Mois	Non vaccinés			Vaccinés				
	Nbre de cas	Coefficient	Mortalité	Nbre de cas prévus	Nbre de cas observés	Coefficient	Mortalité	Risque relatif
Mai	7	1,98	14,3	140	33	0,47	33,3	4,21
Juin	2	0,57	100,0	40	22	0,32	27,3	1,78
Juillet	5	1,41	75,0	100	28	0,40	14,3	3,53
Août	3	0,85	66,7	60	20	0,29	15,0	2,93
Septembre	2	0,57	—	40	21	0,30	23,8	1,90
Octobre	2	0,57	—	40	13	0,19	—	3,00
Novembre	6	1,70	33,3	120	10	0,14	20,0	12,14
Décembre	3	0,85	—	60	12	0,17	33,3	5,00
TOTAL	30	8,49	36,7	599	159	2,28	22,0	3,72

Tableau 45 :

coefficient de morbidité et de mortalité avec les vaccinés et non vaccinés. Calcul du risque relatif chez les habitants de SAO PAULO ayant plus de 6 mois lors de la vaccination en Avril (année 1975) :

Méningite virale :

Mois	Non vaccinés			Vaccinés				
	Nbre de cas	Coefficient	Mortalité	Nbre de cas prévus	Nbre de cas observés	Coefficient	Mortalité	Risque relatif
Mai	5	1,41	---	100	50	0,72	4,0	1,96
Juin	6	1,70	---	120	33	0,47	---	3,62
Juillet	4	1,13	---	80	35	0,50	5,7	2,26
Août	1	0,28	---	20	25	0,36	---	0,78
Septembre	5	1,41	---	100	25	0,36	---	3,92
Octobre	---	---	---	---	24	0,34	---	---
Novembre	---	---	---	---	20	0,29	---	---
Décembre	3	0,85	---	60	38	0,55	2,6	1,55
TOTAL	24	6,79	---	479	250	3,59	2,0	1,89

*Tableau 46 a :**Mortalité par MCS dans les hôpitaux de SAO-PAULO (1975).**Vaccination du 22 au 25 avril 1975.*

	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin (11 premiers jours)
Nbre d'admissions	3115	2000	1878	1732	897	318
Nbre de décès	260	181	188	188	131	40

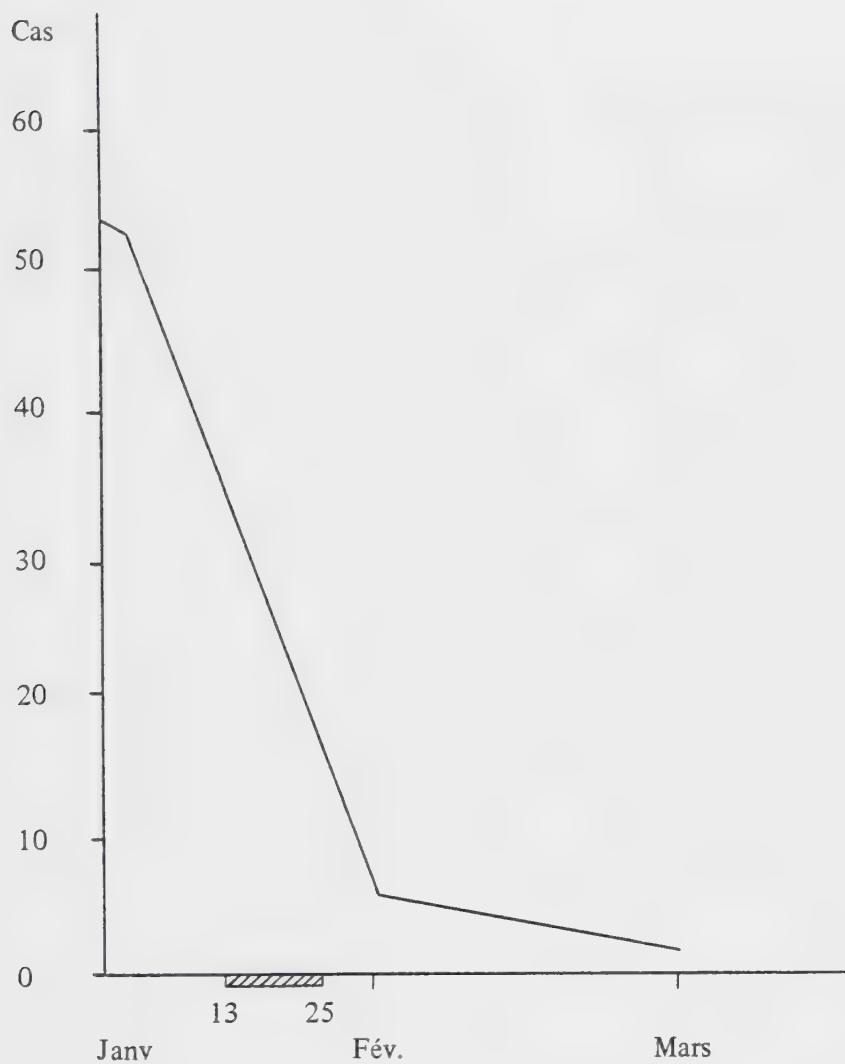
*Tableau 46 b :**Comparaison des coefficients de mortalité pour 100.000 habitants**(Méningite de type A)**chez les sujets vaccinés et non vaccinés.**(SAO PAULO - 1975).*

	Sujets vaccinés	Sujets non vaccinés
Mai	0,30	16,7
Juillet	0,47	7,1
Août	0,53	11,1

Tableau 47 :

Comparaison du nombre de cas de MCS chez des sujets de plus de 3 ans avant et après vaccination.

(RIO de JANEIRO - Février-Mars 1975).



Il n'y eut aucune remontée de la courbe dans les mois qui suivirent, et ce malgré le déroulement du carnaval de RIO.

Tableau 48 :
MCS à CURITIBA
(1974-1975).

Nombre de semaines après la période de vaccination.	Sujet vaccinés		Sujets non vaccinés	
	Nbre de cas	Fréquence pour 100.000 hab.	Nbre de cas	Fréquence pour 100.000 hab.
1 à 2	16	2,63	26	17,13
3 à 4	12	1,97	27	17,19
5 à 8	12	1,97	46	30,32
9 à 13	6	0,97	46	30,36
14 à 17	24	3,87	63	41,57
TOTAL	70	11,41	208	137,17

— DISCUSSION —

L'ascension progressive de la méningite méningococcique dans la population du BRESIL avait atteint un taux alarmant en Avril 1974.

La recrudescence de la maladie apparaissait pendant la fin de l'hiver et au début du printemps. Des migrations importantes de population avaient régulièrement lieu pour le Festival de RIO, permettant à la maladie de se propager.

La surpopulation de certains quartiers, où les conditions d'hygiène étaient des plus précaires, facilitaient l'invasion "du méningocoque". Il semble bien que le gouvernement brésilien a eu raison de s'en inquiéter. Le nombre des admissions, pour MCS à l'hôpital RIBAS à SAO PAULO était croissant.

L'incidence de la MCS passa de 9/100 000 durant l'hiver 1971 au taux de 26/100 000 en Juillet 1972.

Il fallait faire "quelque chose" et cela d'autant plus qu'il semblait exister deux épidémies : jusqu'en 1972, le méningocoque du groupe C était l'agent causal de 91,2 % des MCS, suivi par le B (8,8 %). L'épidémie due au méningocoque A fut signalée en Décembre 1973 et une nouvelle flambée de MCS eut lieu en février 1974. On sait que le type A est plus épidémiogène.

L'épidémie, localisée à SAO PAULO, se propageait dans le grand SAO PAULO et dans tout le pays.

130 000 cas de MCS furent dénombrés au BRESIL au cours de la vague épidémique 1974-75.

Le seul espoir de contrôler la maladie était la vaccination.

En effet, LAPEYSSONNIE avait constaté une augmentation de la sulfamido-résistance. Aussi, dès 1963 avait-il encouragé la recherche d'un vaccin. C'est à GOTSCHLICH que revient le mérite d'avoir mis au point le vaccin par précipitation d'un polysaccharide capsulaire du méningocoque, support de l'antigénicité.

Les premiers essais de vaccination eurent lieu aux USA chez les jeunes recrues de l'armée, et l'institut MERIEUX utilisa en AFRIQUE un vaccin du type A.

Le problème d'une vaccination en deux temps se posait au gouvernement brésilien.

Ce n'était pas une épidémie, mais deux qu'il fallait combattre.

L'expérience du SOUDAN avait montré que la vaccination A était capable, dans les cinq jours, de stopper une épidémie localisée.

Devant les résultats encourageants, le gouvernement brésilien décida de vacciner 80 % de la population en ne vaccinant pas les enfants de moins de 7 ans.

Etait-ce la bonne méthode ?

A l'heure actuelle, nous disposons des documents finlandais qui nous permettent de faire une comparaison. La FINLANDE est un pays qui compte 5 millions d'habitants. On y dénombrait une centaine de cas de MCS par an. A partir de 1973, la situation changea et apparut une épidémie due au méningocoque type A sulfamido-résistant. Le nombre de MCS passa de 111 en 1972 à 255 en 1973 et 683 en 1974. Les enfants de 6 mois à 5 ans étaient les plus touchés par la maladie.

Deux expériences eurent lieu : tout d'abord, en 1974 on administra le vaccin polysaccharide du sérotype A à 16.458 recrues de l'armée. Dès leur incorporation, et conjointement avec les vaccinations habituelles (D.T. polio, variole, oreillons), 20 748 autres soldats servirent de témoins, ne bénéficiant pas de la vaccination spécifique. La réponse sérologique confirma les résultats obtenus au Brésil ; 1 % des sujets n'eut pas d'élévation des anticorps méningococciques. Le portage pharyngé de méningocoque A sulfamido-résistant était de 1,5 % chez les vaccinés.

Pendant les 9 mois de l'observation de Madame MAKELA, un seul sujet vacciné fut atteint de MCS/A, soit une incidence annuelle de 11/100 000 ; par contre 8 cas de MCS furent notés chez les non vaccinés, soit une incidence totale de 71/100 000.

Une vaccination de 36 % des militaires eut lieu, ce qui ramena l'incidence de la maladie à son niveau pré-épidémique dans l'armée.

Une deuxième expérience eut lieu en vaccinant la population infantile âgée de 3 mois à 5 ans durant l'hiver 1974/75 par l'équipe de PELTOLA. 49.000 enfants furent vaccinés avec du polysaccharide A, aucun cas de MCS type A n'apparut dans ce groupe dans la période de Novembre 1974 à Juin 1975 ; par contre, on dénombra 9 MCS de type A dans le groupe témoin de 32 000 enfants.

L'expérience finlandaise démontra que les enfants âgés de 3 mois et plus sont protégés par la vaccination.

Cette tranche d'âge n'avait pas été traitée au BRESIL de crainte de réaction post-vaccinale.

Une autre notion apparaît à la suite des travaux finlandais : c'est l'effet "Herd Immunity" ou immunité de groupe.

Au BRESIL, on avait vacciné 80 % de la population.

La vaccination de 40 % de l'armée finlandaise permet de montrer la disparition de la MCS de type A. Cette notion fut confirmée chez les enfants. Aussi, le Bureau National de la Santé Finlandaise décida-t-il de vacciner 1.150.000 jeunes représentants de la population à haut risque, comprise entre la naissance et l'âge de 18 ans.

Une logistique rigoureuse avait été mise au point pour le BRESIL. L'objectif était de vacciner vite. Toutes les étapes, depuis la fabrication, l'acheminement, la distribution des vaccins et solvants, furent étudiées avant le lancement de la campagne.

Mais tous ces modèles statistiques et mathématiques auraient été inefficaces sans "l'approche" sur le terrain de la population, de ses déplacements, de ses moyens d'information : quel serait l'impact

d'une campagne de vaccination par la presse écrite dans un pays où l'analphabétisme est grand ? L'armée eut un rôle pacifique et utile.

L'emploi des Ped'o jets (pistolets injecteurs) se révéla être une arme nouvelle dans les campagnes de vaccination. Tout d'abord, par la facilité d'utilisation. Il n'est plus pensable actuellement d'envisager la vaccination de 80 millions de personnes avec une seringue et une aiguille, même à usage unique et prêtes à l'emploi. Leur fiabilité fut démontrée au BRESIL et leur grande précision dans les doses émises.

L'efficacité des vaccins polysaccharides A et/ou C, de haut poids moléculaire supérieur à 100 000 daltons et à dose de 30 à 50 microgrammes paraît hautement satisfaisante sur le plan épidémiologique et sérologique.

Nous l'avons vu au BRESIL où la vaccination d'un groupe ou d'une population provoquait une baisse de l'incidence de la MCS dans les jours et mois qui suivirent la vaccination.

Tandis que dans les groupes témoins, comme par exemple chez les enfants en dessous d'un an, la situation demeurait la même. Les contrôles sérologiques, par la méthode de radioimmunologie, montrent que la réponse est positive même chez les enfants de trois mois et qu'elle augmente en fonction de l'âge. Une autre question semble être résolue : celle de la dose : on estime actuellement que les sujets sont protégés avec 2 microgrammes de protéines anticorps par ml de sérum.

La durée de l'immunité post-vaccinale A a été estimée égale ou supérieure à 3 ans selon l'expérience ancienne acquise en EGYPTE.

L'inocuité des vaccins est considérée comme excellente. Néanmoins, lors des vaccinations des enfants d'âge scolaire, d'adolescents et d'adultes, quelques réactions thermiques avaient été signalées et mises sur le compte d'infection intercurrente.

Le gouvernement brésilien le constata lui aussi, mais ne retint aucun accident grave. Par contre, il nota de fortes fièvres de courte durée. Les études finlandaises montrèrent que les enfants de moins de six ans présentaient trois symptômes généraux : fièvre, irritabilité et asthénie, chez environ 400 enfants de 3 mois à 5 ans.

L'asthénie est plus importante après deux ans alors que l'irritabilité et les fortes fièvres sont rencontrées avant 1 an et demi. Les réactions locales, au niveau du point d'inoculation, sont fréquentes mais peu importantes et de courte durée.

L'ensemble de ces réactions est dû à de l'endotoxine résiduelle dans le vaccin. Aussi, la purification du vaccin est-elle plus poussée actuellement en augmentant l'efficacité de l'ultracentrifugation et en n'utilisant que le surnageant pour la précipitation et non plus la culture totale de méningocoque. Le contenu en endotoxine a été réduit de 100 fois. Les résultats des dernières campagnes de vaccination en FINLANDE montrent que le taux des hyperthermies post-vaccinales a été ramené de 4 % à 0,4 %.

Devant ces résultats encourageants, on peut se poser le problème : quand faut-il vacciner contre la méningite ? Il semble difficile d'envisager de vacciner dans les pays où la situation épidémiologique est stable, voire calme. D'autre part, il est difficile d'envisager des mesures législatives pour rendre cette vaccination obligatoire.

Par contre, dès que l'incidence chez les jeunes de 0 à 2 ans évolue du simple au double, alors on

décidera de vacciner ce groupe, voire une partie de la population. La logistique brésilienne est un exemple pour d'autres campagnes de vaccination.

Il convient d'encourager tous les pays à exercer une surveillance épidémiologique, sérologique et bactériologique de la MCS pour connaître, à tous moments, les méningocoques qui circulent, leur sérogroupe, leur sérotype, ainsi que leur résistance aux sulfamides et aux antibiotiques.

L'ensemble de ces différentes données permettront de déclencher une campagne de vaccination rapide et efficace.



— RESUME —

La fréquence de la méningite cérébro-spinale dans la population de SAO PAULO et du BRESIL augmentait régulièrement. Deux épidémies s'étaient superposées. Le méningocoque de groupe C prédomina jusqu'en 1971, puis en 1973, le groupe A plus épidémiogène le supplanta. 130 000 cas de MCS furent dénombrés au BRESIL durant la période 1974-1975. Les pronostics étaient d'autant plus graves que la sulfamido-résistance était croissante.

Le gouvernement Brésilien décida de "Frapper fort et vite" (MACHADO). Après une première vaccination dans l'Etat de SAO PAULO avec du vaccin du groupe A et diverses expérimentations avec du vaccin du groupe C, et dès l'apparition du vaccin bivalent A et C, une campagne de vaccination massive fut décidée.

Dans une première partie, nous envisageons les aspects actuels de la MCS dans le monde, rappelons les différents traitements proposés et présentons le vaccin polysaccharidique A et C.

Dans un second chapitre, nous évoquons les problèmes soulevés par une campagne de vaccination massive : techniques de fabrication du vaccin bivalent, acheminement et stockage du vaccin, organisation de la campagne au BRESIL. Vacciner toute une population (80 % de 110 millions d'habitants) en un temps très court fut rendu possible grâce au Ped'o jet : pistolet injecteur.

Dans un troisième chapitre, nous étudions l'efficacité et les résultats de la vaccination. Immédiatement après les différentes opérations, on nota une chute de la fréquence de la maladie dans la population, un changement de distribution en pourcentage par groupe d'âge. La proportion des décès fut nettement plus forte chez les non-vaccinés que chez les vaccinés.

L'expérience au BRESIL en 1974, 1975 devrait susciter une surveillance épidémiologique, sérologique et bactériologique de la MCS dans de nombreux autres pays.

La vaccination massive dont l'efficacité est certaine pourrait être envisagée dès que l'incidence de la maladie serait alarmante.



— CONCLUSIONS —

La fréquence de la méningite cérébro-spinale dans la population de SAO PAULO et de tout le BRESIL augmentait régulièrement. Deux épidémies s'étaient superposées. Le méningocoque de groupe C prédominait jusqu'en 1971, puis en 1973 le groupe A plus épidémiogène le supplantait. Les pronostics étaient d'autant plus graves que la sulfamido-résistance était croissante. Le gouvernement brésilien décida dans un premier temps de vacciner la population de l'Etat de SAO PAULO le plus atteint, avec le vaccin polysaccharide A et envisagea d'autres expérimentations avec du C monovalent disponible à cette époque. Les premiers essais lui permirent de mettre au point une logistique rigoureuse. Durant la vague épidémique 1974, 1975 : 130 000 cas de MCS furent recensés.

Dès l'apparition du vaccin bivalent A et C, une campagne massive de vaccination fut décidée prévoyant d'atteindre 80 % d'une population de 110 millions d'habitants. 90 millions de doses furent produites et acheminées rapidement au BRESIL. Il fut décidé de "Frapper fort et vite" (MACHADO).

De suite après la vaccination, on nota une chute de la fréquence de la maladie dans la population, un changement de distribution en pourcentage par groupe d'âge. Une différence très notable fut enregistrée entre le taux de mortalité et de morbidité chez les vaccinés et les non vaccinés. La tolérance du vaccin est excellente et dans moins de 1 % des cas on note une réaction thermique même chez les jeunes enfants.

L'expérience du BRESIL en 1974-1975 devrait susciter une surveillance épidémiologique, sérologique et bactériologique de la MCS dans de nombreux autres pays.

La vaccination massive dont l'efficacité est certaine, pourrait être envisagée dès que l'incidence de la maladie serait alarmante.



Le Président de la Thèse :

P. MONNET

Vu, et permis d'imprimer
LYON, le 2 mai 1977

Vu, le Directeur de l'UER Grange Blanche

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des Etudes
Médicales

B. SALLE

D. GERMAIN

— BIBLIOGRAPHIE —

1. ANONYME
La méningite cérébro-spinale au Brésil.
Concours Médical i.m.m. 40-42, 1974.
2. ALBERT J.P., ETIENNE J.L.
Lettre technique et pratique pour essayer d'améliorer les conditions d'isolement et de transport des souches de méningocoques.
Med. Mal. Infect., **5**, 510-512, 1975.
3. ALBERT J.P., ETIENNE J.L.
Rapport d'activité pour l'année 1976.
Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche pour les Méningocoques, Marseille 1977.
4. ARTENSTEIN M.S., BRANDT B., TRAMONT C., ZOLLINGER W.D.
Immune Response to *Neisseria meningitidis*.
in Manual of Clinical Immunology — N.N. Rose & H. Friedman ed.
Am. Soc. for Microbiology, Washington D.C. 1976.
5. ARTENSTEIN M.S., GOLD R., ZIMMERLY J.G., WYLE F.A., SCHNEIDER H. and HARKINS C.
Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine.
New Engl. J. Med. **282**, 417-420, 1970.
6. ARTUS J.C.
Vaccination de masse par le vaccin souche Rockefeller 17 D au Sénégal.
Utilisation des "Ped'o jet".
Med. Trop. **26**, 527-536, 1966.
7. AYME G., DONIKIAN R., MYNARD M.C., LAGRANDEUR G.
Production and controls of serogroup A *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccine.
Table ronde sur l'Immunoprophylaxie de la méningite cérébro-spinale, 12 octobre 1973. Le Mas d'Atigny, 06570 Saint-Paul-de Vence, France.
Offset 107 pages, 1974, Ed. Fondation Merieux Lyon.
8. AYME G., MYNARD M.C., FAYET M.T., STELLMANN C., TRIAU R., CHARBONNIER C. ROUMIANTZEFF M.
Mise au point des vaccins polysaccharidiques méningococciques A et C.
Résultats obtenus dans différents essais contrôlés.
Soc. Frce Microb. — Réunion sur les *Neisseria* — Abbaye de Saint Maximin, 18 Septembre 1976.

9. BECLARD F.
Presentation de l'injecteur de Galante.
Bull. Ac. Imp. Med. **32**, 327, 1866.
10. BEHRING E., KITASATO S.
Ueber das Zustandekommen der diphterie-immunität und der tetanusimmunität bei thieren.
Dtsch. med. Wschr., **16**, 49, 1113-1114, 1890.
11. BIDEAU J.
Etude de la couche superficielle de la paroi de *Neisseria meningitidis*.
Thèse pharm. Marseille 1968.
12. BIDEAU J., BERTHON S., VANDEKERKOVE M. et NICOLI J.
Dissection de la couche superficielle de la paroi de *Neisseria meningitidis* en milieu alcalin.
Med. trop., Marseille **30**, 309-318, 1970.
13. BIDEAU J., FILIPPI R., BERGOT J. et NICOLI J.
Les constituants de la couche superficielle de *Neisseria meningitidis* type A.
Med. trop., Marseille **30**, 319-328, 1970.
14. BLANCHARD P.
L'oeuvre sanitaire de la France en Afrique équatoriale.
Rapport officiel du Ministère des colonies, 1941.
15. BRANHAM S.
Reference strains for the serologic groups of Meningococcus (*Neisseria meningitidis*).
Int. Bull. of Bacteriological Nomenclature and Taxonomy **8**, 1-15, 1958.
16. CESARINI J.P., VANDEKERKOVE M., FAUCON R. et NICOLI J.
Ultrastructure de la paroi de *Neisseria meningitidis*.
Ann. Inst. Pasteur **113**, 833-841, 1967.
17. CHALMERS A.J. and O. FARREL W.R.
Preliminary remarks upon epidemic cerebrospinal meningitis as seen in the Anglo-Egyptian Sudan.
J. Trop. med. Hyg. **19**, 101-127, 1916.
18. CVJETANOVIC B.
Immunization in the control of cerebrospinal meningitis.
Proc. Symposium on Bacterial vaccines. Pages 281-290.
Yugoslav Academy of Sciences and Arts, Zagreb 1971.
19. DAVIS L.J.
A bacteriological investigation of epidemic cerebro spinal meningitis in the Southern Sudan.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. **24**, 617-622, 1931.
19. DAVIS L.J.
A bacteriological investigation of epidemic cerebro-spinal meningitis in the Southern Sudan.
Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. **24**, 617-622, 1931.

20. DEBRE R.
Recherches épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques sur la méningite cérébro-spinale.
Thèse en médecine, n°146, Faculté de Médecine de Paris, 1911.
21. DE CONNICK A.
Syndrome de Waterhouse-Friderichsen avec gangrène généralisée des extrémités.
Ann. Chir. Plast. **14**, 50-55, 1969.
22. DOPTER Ch.
L'infection méningococcique.
Baillière et Fils, Paris 1921.
23. DREW T.M., ALTAM R., BLACK K., GOLDFIELD M.
Minocycline for Prophylaxis of Infection with *Neisseria meningitidis*.
High Rate of Side Effects in Recipients.
J. Infect. Dis. **133**, 194-196, 1976.
24. EDWARDS E.A.
Immunologic investigations of meningococcal disease.
J. Immunol. **106**, 310-317, 1971.
25. ERWA H.H., HASEEB M.A., IDRIS A.A., LAPEYSSONNIE L., SANBORN W.R., SIPPEL J.E.
A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine studies in the Sudan to combat cerebrospinal meningitis caused by *Neisseria Meningitidis* group A.
Bull. Wld Hlth Org. **49**, 301-305, 1973.
26. FARR R.S.
A quantitative immunochemical measure of the primary interaction between I₁₂₅ BSA and antibody.
J. Infec. Dis. **103**, 239, 1958.
27. FAUCON R. et al.
La méningite cérébro-spinale à Fès en 1966-67.
Med. trop. Marseille **29**, 151-160, 308-329, 455-470, 565-575, 655-668, 1969 – **30**, 155-161, 329-340, 472-476, 599-623, 1970.
28. FAYET M.T., TRIAU R., STELLMANN C.
Mesure radio-immunologique des anticorps antiméningococciques.
Soc. Frce Microb., Réunion sur les *Neisseria* – Abbaye de Saint Maximin, 18 septembre 1976.
29. FELDMAN R.A., KOEHLER R.E., FRASER D.W.
Race-Specific Differences in Bacterial Meningitis Deaths in the United States, 1962, 1968.
Am. J. Publ. Hlth **66**, 392-396, 1976.
30. FLEXNER S.
The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis.
J. exp. Med. **17**, 553-576, 1913.
31. FRANTZ I.D.
Growth requirements of the meningococcus.
J. Bacteriol. **43**, 757, 1942.

32. FRASCH C.E.
Meningococcal serotyping as a means to identify possible epidemic strains.
Conference on Immunity and Immunization in cerebrospinal Meningitis.
WHO/ISI – 27-28 octobre 1976, Milan (Italie) In press.
33. FRASCH C.E.
Progress in preparation and testing of a group B serotype 2 vaccine.
Conference on Immunity and Immunization in cerebrospinal Meningitis.
WHO/ISI – 27-28 octobre 1976, Milan (Italie) In press.
34. FRASCH E.C., PARKES L., Mc NELIS R.M., GOTSCHLICH E.C.
Protection against group B meningococcal disease I. Comparison of Group-Specific and Type-Specific Protection in the Chick Embryo Model.
J. Exp. Med. **144**, 319-329, 1976.
35. GESLIN P., LEGRAND P., SQUINAZI R., LERAILLEZ J., LEJEUNE J.A.
Intérêt diagnostique de la recherche des polysaccharides spécifiques par contre-immunoélectrophorèse dans les méningites de l'enfant.
Nouv. Presse Med., **5**, 1431-1432, 1976.
36. GOLD R., LEPOW M.L., GOLDSCHNEIDER I., DRAPER T.L., GOTSCHLICH E.C.
Clinical Evaluation of Group A and Group C Meningococcal Polysaccharide vaccines in Infants.
J. Clin. Invest. **56**, 1536-1547, 1975.
37. GOLD R., WINKLEHAKE J.L., MARS R.S., ARTENSTEIN M.S.
Identification of an epidemic strain of groupe C *Neisseria meningitidis* by bactericidal serotyping.
J. Infect. Dis. **124**, 593-597, 1971.
38. GOTSCHLICH E.C., DONIKIAN R., VALETTE L.
Possibilité de production de méningocoque sur une grande échelle en unité autorégulée.
Réunion OMS / Centre International de référence du Méningocoque, Marseille 23-25 septembre 1969.
39. GOTSCHLICH E.C., GOLDSCHNEIDER I. and ARTENSTEIN M.S.
Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers.
J. exp. Med. **129**, 1367-1384, 1969.
40. GOTSCHLICH E.C., LIU T.Y. and ARTENSTEIN M.S.
Human immunity to the meningococcus. III. Preparation and immuno-chemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides.
J. exp. Med. **129**, 1349-1365, 1969.
41. GOTSCHLICH E.C., REY M., TRIAU R., SPARKS K.J.
Quantitative Determination of the Human Immune Response to Immunization with Meningococcal vaccines.
J. Clin. Invest. **51**, 89-96, 1972.

42. GREENBERG L. and COOPER M.Y.
A somatic antigen vaccine for the prevention of meningococcal cerebrospinal meningitis.
Bull. Wld Hlth Org. 33, 21-26, 1965.
43. GREENWOOD B.M., WHITTLE H.C.
Antigen-negative meningitis due to group A *Neisseria meningitidis*.
J. Infect. Dis. 129, 201-204, 1974.
44. HEYNE D.
Infections meningococciques en Belgique. Année 1973.
Inspection de l'Hygiène Publique, Ministère de la Santé, Bruxelles 1974.
45. HINGSON R.A., DAVIS H.S., ROSEN M.
The historical development of jet injection and envisioned uses in mass immunization and mass therapy based upon two decades experience.
Milit. Med. 128, 516-524, 1963.
46. HINGSON R.A., HUGUES J.G.
Clinical studies with Jet Injection. A new method of drug administration.
Current Researches in Anesthesia and Analgesia 26, 221-230, 1947.
47. HITCHENS A.P., BRANHAM S.E. and ROOT M.B.
A study of the "skin test" with meningococcus toxins in a group of boys.
Publ. Hlth Rep., Wash. 57, 1015-1021, 1947.
48. JACOBSON J.A., FRASER D.W.
A simplified approach to meningococcal disease prophylaxis.
J. Amer. Med. Ass. 236, 1053-1054, 1976.
49. KOLLE W., WASSERMANN A.
Versuche zur gewinnung und wertbestimmung eines meningococcenserums.
Dtsch. med. Wschr., 32, 16, 609-612, 1906.
50. KURONEN T., PELTOLA H., NORS T., HAQUE N., MÄKELÄ P.H.
Adverse reactions and endotoxin content of polysaccharide vaccines.
Int. Sympos. on pyrogenicity, innocuity and toxicity test systems for biological products.
Budapest 1976, Develpp. biol. Standard 34, 117-125, Ed. Karger Basel, 1977.
51. LE VIGUELLOUX J.
La méningite cérébro-spinale à Méningocoques. Epidemiologie et problèmes prophylactiques.
Med. Trop. 34, 405-419, 1974.
52. LEVIN J., BANG F.
The role of endotoxin in the extracellular coagulations of limulus blood.
Johns Hopkins Med. J. 115, 265-274, 1975.
53. LAFONTAINE A.
Rapport d'un groupe de travail sur l'épidémiologie des affections méningococciques en Belgique et sur les mesures qu'elle entraîne.
Arch. Belges Med. Soc. Hyg. Med. Trav. Med. Leg. 31, 377-462, 1973.

54. LAPEYSSONNIE L.
La méningite cérébro-spinale en Afrique.
Bull. Org. Mond. Santé (Suppl.) **28**, 1-114, 1963.
55. LAPEYSSONNIE L.
Sérothérapie et Immunoglobulines humaines dans les infections meningococciques.
Séminaire International sur les vaccinations en Afrique, Bamako (Rép. du Mali) 20-22 Nov.
1974 Ed. Fondation Mérieux 1975.
56. LAPEYSSONNIE L.
Report on a second visit to Brazil 28 April to 28 May 1975.
Doc. Ron. 31 P. EM/EPID/45, EM/BD/11 – WHO Sept. 1975.
57. LAPEYSSONNIE L., TURRESI F.
Traitement de la méningite cérébro-spinale à Méningocoques par une injection unique de
Sulfamethopyridazine.
Presse Méd. **70**, 2277-2279, 1962.
58. MACHADO M.
L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil.
Méd. Hyg. **34**, 483-485, 1976.
59. MÄKELÄ P.H.
Meningococcal group A and *Haemophilus Influenzae* type B polysaccharide vaccines in children.
The results after 1 year's observation of a double blind field trial in Finland.
Conférence on Immunity and Immunization in cerebrospinal Meningitis. WHO/ISI - 27-28 octobre
1976 – Milan (Italie) In press.
60. MÄKELÄ P.H., KÄYHTY H., WECKSTRÖM P., SITOVEN A., RENKONEN O.V.
Epidemic of group A meningococcal disease in Finland. Effect of group A polysaccharide vaccine
in army recruits.
Lancet **2**, 883-886, 1975.
61. MÄKELÄ P.H., PELTOLA H., JOUSIMIES H., KÄYHTY H., SIVONEN A., RENKONEN O.V.
Vaccination contre les méningocoques du groupe A dans la province de Kumin, Finlande, 1975.
Doc. Roneotypé BAC/SG/75.6 OMS/WHO Genève – 27-31 Octobre 1975.
62. Mc CORMICK J.B.
Evaluation of meningococcal Vaccine in Brazil.
Meeting on Meningococcal Meningitis, Brazilia, Brazil, February 27, 1976. Doc. Ronéotypé
WHO/PAHO 1976.
63. Mc CORMICK J.B., BENNETT J.V.
Public Health Considerations in the Managements of meningococcal Disease.
Ann. Intern. Med. **83**, 883-886, 1975.
64. MENINGOCOCCAL DISEASE SURVEILLANCE GROUP 1974.
Meningococcal Disease. Secondary Attack Rate and Chemoprophylaxis in the United States,
1974.
J. Amer. Med. Ass. **235**, 261-265, 1976.

65. MERIEUX C.
Une aventure des temps modernes : la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil.
Informations Chimie **157**, 173-177, 1976.
66. MONTAGNON B., DONIKIAN R., LAGRANDEUR G.
Bilan de la production des vaccins méningitiques A et C à l'Institut Mérieux.
Réunion sur la Standardisation des vaccins méningitiques. OMS/Fondation Mérieux 30-31 janvier 1975. Offset 200 pages 1975. Ed. Fondation Mérieux, Lyon.
67. MUELLER J.H. and HINTON J.A.
A protein-free medium for primary isolation of the gonococcus and meningococcus.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. **48**, 330-333, 1941.
68. MUNFORD R.S., SUSSUARANA de VASCONCELOS Z.J., PHILLIPS C.J., GELLI D.S., GORMAN G.W., RISI J.B., FELDMAN R.A.
Eradication of Carriage of *Neisseria meningitidis* in families : A study in Brazil.
J. Infect. Dis. **129**, 644-649, 1974.
69. MUNFORD R.S., TAUNAY A., SOUZA de MORAIS J., FRASER D.W., FELDMAN R.A.
Spread of Meningococcal Infection within Households.
Lancet, **1**, 1275-1278, 1974.
70. MURAZ G., CHIRLE M., QUEGUINER A.
Essais comparés de traitements (Serum, Corps azoïques, Sulfanilamide) de la méningite cérébro spinale dans les régions coloniales rurales (Niger Français).
Presse Med. **46**, 1113-1117, 1938.
71. MYNARD M.C., STELLMANN C., BERANGER G., MARKARIAN E.
Sérologie antiméningococcique après vaccination bivalente A C.
Réunion sur la Standardisation des vaccins méningitiques. OMS/Fondation Mérieux, 30-31 janvier 1975, Offset 200 pages 1975. Ed. Fondation Mérieux Lyon.
72. NEUJEAN G.
Etude sur l'épidémiologie, la prophylaxie et le traitement de la méningite cérébro-spinale épidermique dans le territoire de Kitega.
Ann. Soc. Belge Méd. trop. **18**, 583-618, 1938.
73. NIKLASSON P., LUNDBERGH P., STRANDELL T.
Prognostic factors in meningococcal disease.
Scand. J. Infect. Dis. **3**, 17-25, 1971.
74. NORS T., SALIMEN S., PELTOLA H.
Adverse reactions to group A meningococcal polysaccharide vaccine in a mass vaccination project.
The 8 th Meeting of the North West European Microbiological Group Helsinki (Finland)
June 16-18 1976.
75. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Normes relatives au vaccin antiméningococcique polysidique (Normes n°23, pour les substances biologiques) 27ème rapport du Comité OMS d'Experts de la Standardisation Biologique.

Ser. Rapp. Techn. n° 594, OMS Genève 1976.

76. PELTOLA H., MÄKELÄ P.H., ELO O.L., PETTAY O., RENKONEN P.V., SIVONEN A.
Meningococcal Epidemic in Finland and vaccinations against it in the Winter 1974-1975.
Scand. J. Inf. Dis. **8**, 169-174, 1976.
77. PEYRON L., AYME G.
Bilan des contrôles des lots de production et étude de leur stabilité. Réunion sur la standardisation des vaccins méningitiques.
OMS/Fondation Mérieux, 30-31 janvier 1975. Offset 200 pages 1975. Ed. Fondation Mérieux Lyon.
78. PIZZI M.
A severe epidemic of meningococcus meningitis in Chile. 1941-1942.
Am. J. Public. Health **34**, 231-238, 1944.
79. PROST B., VANDEKERKOVE M. et NICOLI J.
Etude électrophorétique et immunoélectrophorétique des antigènes de *Neisseria Meningitidis*.
Bull. Org. Mond. santé **42**, 751-755, 1970.
80. PROVOST A.
La campagne de vaccination méningococcique au Brésil.
Réunion sur la standardisation des vaccins méningitiques. OMS/Fondation Mérieux, 30-31 Janvier 1975. Offset 200 pages 1975. Ed. Fondation Mérieux Lyon.
81. QUINCKE H.
Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus.
Berl. Klin. Wehnschr. **28**, 929-965, 1891.
82. RIDING D. and CORKILL N.L.
Prophylactic vaccination in epidemic meningococcal meningitis.
J. Hyg. Lond. **32**, 258-267, 1932.
83. REY M., ACAR J.F., DIOP MAR I., SOW A., BEUTTER J., DANJOU G.
La méningite cérébro-spinale à méningocoque en Afrique.
Traitement par injection IM unique de chloramphenicol. Nouv. Presse méd. **4**, 1289-1975.
84. REY M., DOINEAU C.
Les problèmes thérapeutiques actuellement posés en Afrique par la méningite cérébro-spinale.
Lyon méd. **228**, 633-636, 1972.
85. REY M., OUEDRAOGO L., SALIOU P., PERINO L.
Traitement minute de la méningite cérébro-spinale épidémique par injection intramusculaire unique de chloramphenicol (suspension huileuse).
Med. Mal. Infect. **6**, 120-124, 1976.
86. ROBERTS R.B.
The relationship between group A and group C meningococcal polysaccharides and serum opsonins in man.
J. exp. Med. **131**, 499-513, 1970.

87. ROSS S., RODRIGUEZ W., CONTRONI G., KORENGOLD G., WATSON S., KHAN W.
Limulus lysate test for gram-negative bacterial meningitis. Bedside application.
J. Amer. Med. Ass. **233**, 1366-1369, 1975.

88. ROUX E., YERSIN A.
– Contribution à l'étude de la diphtérie (1er mémoire)
Ann. Inst. Pasteur **2**, 629-288, 1888.
– 2ème mémoire
Ann. Inst. Pasteur **3**, 273-288, 1889.
– 3ème mémoire
Ann. Inst. Pasteur **4**, 385-426, 1890.

89. SALEUN G. et CECCALDI J.
Etude des méningocoques en Afrique équatoriale française et vaccination antiméningococcique.
Bull. Soc. Path. exot. **29**, 996-1006, 1936.

90. SANBORN W.R., and VEDROS N.A.
Possibilities of application of complement fixation, indirect hemagglutination and fluorescent antibody tests to epidemiology of meningococcal infection.
Proc. APHA, 1965 Health Lab. Sci., **3**, 111-117, 1966.

91. SCHMID A.W., GALVAO A.L.
Algunes aspectos epidemiologicos da meningite meningococica no municipio de SAO PAULO.
Arg. Hig. Saude Publica **26**, 15-39, 1961.

92. SEVERIN W.P.J.
Latex agglutination in the diagnosis of meningococcal meningitis.
J. Clin. Path. **25**, 1079-1082, 1972.

93. SOUZA de MORAIS J., MUNFORD R.S., RISI J.B., ANTEZANA E., FELDMAN R.A.
Epidemic disease due to serogroup C *Neisseria meningitidis* in SAO PAULO, Brazil.
J. Infect. Dis. **129**, 568-571, 1974.

94. STIEHM E.R., DAMROSCH D.S.
Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of severely ill patients.
J. Pediatr. **68**, 457, 1966.

95. TAUNEY A. de E., GALVAO P.A., SOUZA de MORAIS J., GOTSCHLICH E.C., FELDMAN R.A.
Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide vaccine in preschool children : results after eleven months in SAO PAULO, Brazil.
Pediatr. Res. **8**, 429, 1974.

96. TIESJEMA R.
Influence of additive for lyophilization on stability of polysaccharide vaccines.
Conference on Immunization in cerebrospinal Meningitis – WHO/ISI 27-28 Octobre 1976 (Milan Italie) In press.

97. TRIAU R.
Développement des vaccins bactériens : Méningocoque.
12ème Congrès International de Standardisation Microbiologique. Annecy (France) 20-24 Septembre 1971. In *Progress in Immunobiological Standardization* 5, 453-506, 1972.
98. TRIAU R.
La méningite cérébro-spinale, son traitement et sa prévention modernes.
Semaine médicale franco-koweitienne - 29 octobre - 6 novembre 1974. Koweit - Ed. Air France / Fondation Mérieux.
99. TRIAU R.
Les nouveaux vaccins méningococciques.
Nouv. Presse Méd. 3, 2325-2328, 1974.
100. TRIAU R.
Traitement et prophylaxie actuels des méningococcies.
Rev. Praticien 25, 2339-2354, 1975.
101. TRIAU R.
Développement des vaccins méningococciques : situation en 1976.
New trends and developments in vaccines. A comprehensive two-days international conference. Sponsored by R.S. First. Bruxelles 18-19 octobre 1976.
102. TRIAU R.
Préparation expérimentale des Immunoglobulines antiméningococciques A et C d'origine humaine.
1ère conf. afric. Transf. Sang. Yamoussoukro (Côte d'Ivoire) 7-12 mars 1977.
103. TRIAU R. and MYNARD M.C.
Preliminary report to the Meeting on Neisseria research concerning the work at Lyon since 1963.
OMS/WHO, Geneva 1964.
104. UEDA K., DIENA B.B. and GREENBERG L.
The chick embryo neutralization test in the assay of meningococcal antibody.
Bull. Wld Hlth Org. 40, 235-240, 1969.
105. UEDA K., DIENA B.B., SATO H. and GREENBERG L.
The chick embryo neutralization test in the assay of meningococcal antibody.
Bull. Wld Hlth Org. 40, 241-244, 1969.
106. VANDEKERKOVE M., BIDEAU J., NICOLI J. et FAUCON R.
Reaction d'hémagglutination indirecte permettant la mise en évidence d'anticorps sériques anti-méningococciques.
Ann. Inst. Pasteur 115, 212-217, 1968.
107. VIBES J.
Efficacité comparée de deux techniques de vaccination contre la grippe.
Taux sérologiques obtenus après administration du vaccin par le porton-jet et la seringue.
Med. Mal. Infect. 1, 343-348, 1971.

108. WAHDAN M.H., RIZK F., EL-AKKAD A.M., EL GHOROURY A.A., HABLAS R., GIRGIS N.I., AMER A., BOCTAR W., SIPPEL J.E., GOTSCHLICH E.C., TRIAU R., SANBORN W.R. CVJETANOVIC B.
A controlled field trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine.
Bull. Wld Hlth Org. **48**, 667-673, 1973.
109. WEICHSELBAUM A.
Ueber die aetiologie der akuten meningitis cerebro-spinalis.
Fortschr. Med., **5**, 573-583, 1887.
110. WHITTLE H.C., TUGWELL P., EGLER L.J., GREENWOOD B.M.
Rapid bacteriological diagnosis of pyogenic meningitis by latex agglutination.
Lancet **2**, 619-621, 1974.



BIBLIOGRAPHIE GEOGRAPHIQUE :

CATHERINE FRAIN

Industrialisation du BRESIL de 1920 à 1940.

Faculté des Lettres et Sciences Humaines de Paris. Novembre 1968.

Mémoire de Maîtrise dirigé par Mr le Professeur Pierre VILAR, 241 pages.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION :	BRESIL	— l'épidémie	4
		— découverte du pays.	5
CHAPITRE I — ASPECTS ACTUELS DE LA MCS :			7
I	—	Historique	7
II	—	Le méningocoque	7
	A.	Apports actuels	7
	B.	Structure bactérienne	8
	C.	Etudes électrophorétiques et immuno-électrophorétiques.	8
III	—	Les autres agents des MCS	9
IV	—	Immuno diagnostic du méningocoque	9
V	—	Données épidémiologiques	9
	A.	France	10
	B.	Europe	10
	C.	Etats-Unis - Amérique	11
	D.	Afrique	15
VI	—	Aspects cliniques de la MCS et ses complications :	
	A.	Méningite à méningocoque	15
	B.	Septicémie à méningocoque	18
	C.	Pronostic	18
VII	—	Traitement :	
	A.	1) Sulfamides	19
		2) Antibiotiques	19
		3) Autres thérapeutiques	19
	B.	Schéma du traitement	20
VIII	—	Prévention :	
	A.	Prophylaxie sanitaire et médicale	21
	B.	Chimio prophylaxie et antibiothérapie	21
	C.	Immuno prophylaxie passive	21
	D.	Les vaccins antiméningocoques : Immuno prophylaxie active	22
	E.	Les inoculateurs sans aiguille : "Ped'o jets".	36



CHAPITRE II – LA CAMPAGNE DE VACCINATION AU BRESIL : 38

– l'épidémie

– le choix de la lutte : 1er rapport OMS du médecin général LAPEYSSONNIE.

I – La situation au BRESIL avant la vaccination : 39

A. Avant 1974 39

B. L'année 1974 40

C. Fin 1974 - Début 1975. 42

II – La campagne de vaccination : "Frapper fort et vite" 48

Le programme de vaccination Dr MACHADO.

A. Historique et chronologie des événements 50

B. Développement de la production industrielle du vaccin bivalent A et C à l'Institut MERIEUX

C. Acheminement du vaccin et du solvant (problèmes logistiques) : 54

1. Emmagasiner du vaccin 56

2. Reconditionnement du vaccin et son transport 56

3. Les communications 57

4. Injection du vaccin. 57

D. Organisation de la campagne de vaccination générale. 57

E. Les différentes campagnes de vaccination. 60

CHAPITRE III – EFFICACITE ET RESULTATS DE LA VACCINATION.. . . . 63

DISCUSSION 86

RESUME 90

CONCLUSIONS 91

BIBLIOGRAPHIE 93



